

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 2 月 6 日 (06.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/009872 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/559, C07D 207/24, 207/27, 263/24, C07C 405/00, A61P 19/08, 19/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07385

(22) 国際出願日: 2002 年 7 月 22 日 (22.07.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-222148 2001 年 7 月 23 日 (23.07.2001) JP  
特願2001-239895 2001 年 8 月 7 日 (07.08.2001) JP  
特願2002-56449 2002 年 3 月 1 日 (01.03.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 丸山 透

(MARUYAMA, Toru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 小林 馨 (KOBAYASHI, Kaoru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 神戸 透 (KAMBE, Tohru) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 丸山 隆幸 (MARUYAMA, Takayuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 吉田 秀行 (YOSHIDA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 西浦 昭雄 (NISHIURA, Akio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 阿部 信貴 (ABE, Nobutaka) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: REMEDIES FOR DISEASES WITH BONE MASS LOSS HAVING EP<sub>4</sub> AGONIST AS THE ACTIVE INGREDIENT(54) 発明の名称: EP<sub>4</sub>アゴニストを有効成分とする骨量低下疾患の治療剤(57) Abstract: Drugs for topical administration which contain an EP<sub>4</sub> agonist as the active ingredient for preventing and/or treating diseases in association with bone mass loss. EP<sub>4</sub> agonists typified by compounds with the prostaglandin skeleton have an effect of promoting osteogenesis. Thus, topical administration thereof is highly useful in preventing and/or treating diseases in association with bone mass loss (for example, bone diseases such as primary osteoporosis, secondary osteoporosis, bone metastasis of cancer, hypercalcemia, Behcet's disease, bone loss and bone necrosis, postoperative osteogenesis, alternative therapy for bone transplantation).

(57) 要約:

EP<sub>4</sub>アゴニストを有効成分として含有する局所投与用骨量低下疾患の予防および/または治療剤。プロスタグランジン骨格を有する化合物に代表されるEP<sub>4</sub>アゴニストは、骨形成促進作用を有し、局所投与することによって、骨量低下疾患（原発性骨粗鬆症、二次性骨粗鬆症、癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損、骨壊死の骨疾患、骨の手術後の骨形成、骨移植代替療法）の予防および/または治療に非常に有用である。

WO 03/009872 A1



(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

EP<sub>4</sub>アゴニストを有効成分とする骨量低下疾患の治療剤

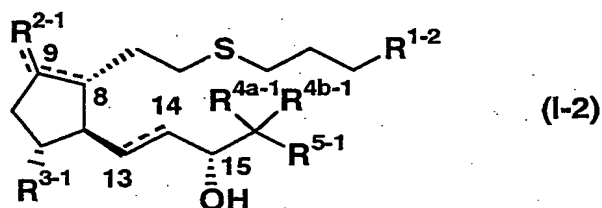
## 5 技術分野

本発明は、

(1) EP<sub>4</sub>アゴニストを有効成分として含有する局所投与用の骨量低下疾患の予防および／または治療剤、

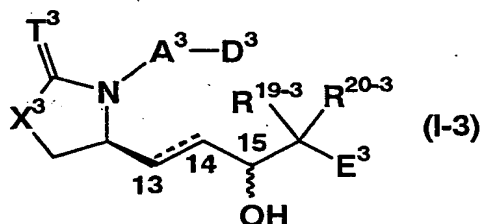
(2) 該アゴニストを有効成分として含有する持続性製剤、

10 (3) 一般式 (I-2)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるプロスタグランジン誘導体、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物、その製造方法、およびそれらを有効成分として含有する薬剤、

15 (4) 一般式 (I-3)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される8-アザプロスタグランジン誘導体、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物、その製造方法、およびそれらを有効成分として含有する薬剤、

- (5) (1) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- 5 (2) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - フェニルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- (3) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- 10 (4) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- (5) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- 15 (6) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- (7) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (2 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- 20 (8) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (2 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- 25 (9) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 -



アザプロスト-13-エン酸、

(10) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
トキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロス  
ト-13-エン酸、

5 (11) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エ  
チルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロス  
ト-13-エン酸、

(12) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4  
-ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザ  
10 プロスト-13-エン酸、

(13) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5  
-ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザ  
プロスト-13-エン酸、

(14) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-ブ  
15 ロピルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロス  
ト-13-エン酸、

(15) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エ  
トキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロス  
ト-13-エン酸、

20 (16) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-イ  
ソプロピルオキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-  
アザプロスト-13-エン酸、

(17) (15 $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3  
-トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-

25 8-アザプロスト-5, 13-ジエン酸、

(18) (15 $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3

ーメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
スト-5, 13-ジエン酸、

(19) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5  
ージメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプ

5 ロスト-13-エン酸、

(20) (15 $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3  
ークロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
スト-5, 13-ジエン酸、

(21) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4  
10 ージフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザ  
プロスト-5, 13-ジエン酸、

(22) (15 $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3  
ーフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプ  
ロスト-5, 13-ジエン酸、

15 (23) (15 $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4  
ーフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプ  
ロスト-5, 13-ジエン酸、

(24) (15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェ  
ニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスタン酸、ま

20 たは

(25) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル  
ー17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸・

3-フェニルフェニルエステルで示される化合物群から選ばれる化合物、そ  
の非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物、その製造方法、およ

25 びそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

## 背景技術

プロスタグランジン  $E_2$  ( $PG E_2$  と略記する。) は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、その作用は、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血

5 圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

近年の研究の中で、 $PG E$  受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、 $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_3$ 、 $EP_4$  と呼ばれている (Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995))。

- 10  $EP_4$  受容体は、 $TNF-\alpha$  産生抑制、 $IL-10$  産生増強に関与していると考えられているため、 $EP_4$  受容体に結合する化合物は、免疫疾患 (筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支
- 15 炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎 (急性腎炎、慢性腎炎)、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および/または治療に有用であると考えられている。また、 $EP_4$  受容体は粘膜保護作用にも関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および/または治療に有用であると考えられる。また、 $EP_4$  受容体は発毛および育毛作用にも関係しており、禿頭症、脱毛症等の予防および/または治療にも有用であると考えられる。
- 20 また、 $EP_4$  受容体は子宮頸管の熟化にも関与しているため、子宮頸管熟化 (促進) 剤としても有用であると考えられる。
- 25

さらに、 $EP_4$  受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有しているこ

とから、骨量低下疾患、例えば、

1) 原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、

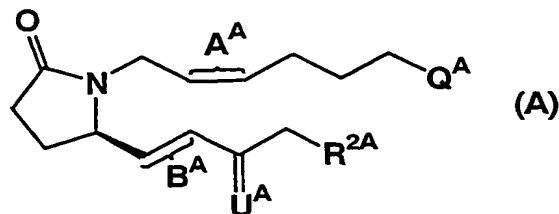
2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等）、

3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患の予防および／または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成（例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。

また、 $EP_4$ は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、 $EP_4$ 受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

$EP_4$ に選択的に結合する化合物は、 $EP_1$ によると考えられる発痛、 $EP_3$ によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤であると考えられる。

8-アザプロスタグランジン誘導体として、例えば、特開昭 53-21159 号（米国特許第 4,177,346 号）明細書には、一般式（A）



（式中、 $Q^A$ は、 $-COOR^{3A}$ 、テトラゾール-5-イルおよび $-CONHR^{4A}$ ）

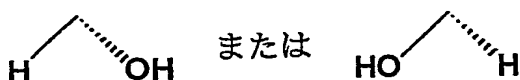
からなる群より選択され；

A<sup>A</sup>は単結合またはシス二重結合であり；

B<sup>A</sup>は単結合またはトランス二重結合であり；

U<sup>A</sup>は

5



であり、

10

R<sup>2A</sup>は、 $\alpha$ -チエニル、フェニル、フェノキシ、モノ置換フェニルおよびモノ置換フェノキシからなる群より選択され、該置換基は、クロル、フルオル、フェニル、メトキシ、トリフルオロメチルおよび炭素数1ないし3のアルキルからなる群より選択され；

R<sup>3A</sup>は水素、炭素数1ないし5のアルキル、フェニルおよびp-ビフェニルからなる群より選択され；

R<sup>4A</sup>は-COR<sup>5A</sup>および-SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>からなる群より選択され；

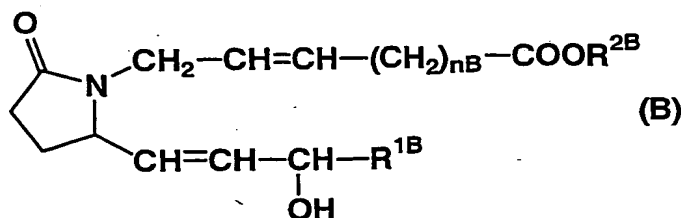
15

R<sup>5A</sup>はフェニルおよびC1ないし5のアルキルからなる群より選択される。)の化合物およびそのC5エピマーならびにカルボキシレート基またはテトラゾルー5-イル基を有するこれらの化合物のアルカリ金属、アルカリ土類金属およびアンモニウム塩が、記載されている。

また、特開 2001-181210 号明細書には、前記一般式 (A) で示される選択的 EP<sub>4</sub> 受容体アゴニストが骨粗鬆症の治療に有用であることが記載されている。

20

特開昭 52-5764 号 (英国特許第 1,553,595 号) 明細書には、一般式 (B)



(式中、 $R^{1B}$ は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1～10個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素残基あるいは3～7個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素残基であって、これらは次のもの、すなわち

e) 3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、

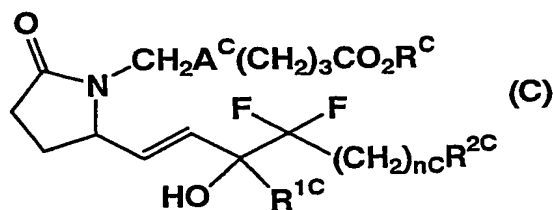
- 5 f) フェニル、チエニルあるいはフリル残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によってモノあるいはジ置換されていてよい）等によって置換されていてよく、

- 10  $R^{2B}$ は直鎖状または分岐鎖状の飽和あるいは不飽和の1～6個の炭素原子を有する脂肪族あるいは環状脂肪族炭化水素残基あるいは7もしくは8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素残基であり、そして

$nB$ は2, 3あるいは4なる数である。)で示されるピロリドン誘導体ならびにこれら化合物の遊離の酸およびそれらの生理学的に受容され得る金属塩あるいはアミン塩が記載されている(式中の説明は必要な部分を抜粋した。)

- 15 また、特開昭 52-73865 号(英国特許第 1,569,982 号)明細書および特開昭 52-133975 号(英国特許第 1,583,163 号)明細書にも、一般式(B)で示される化合物と類似の化合物が記載されている。

特開昭 57-54166 号(米国特許第 4,320,136 号)明細書には、一般式(C)



- 20 (式中、 $A^C$ は $CH=CH$ (シスもしくはトランス)、 $C\equiv C$ または $CH_2CH_2$ であり；  
 $R^C$ はH、C1～C12のn-アルキル、分岐鎖アルキルもしくはシクロアルキル等であり；

$R^{1C}$ はH、 $CH_3$ もしくは $C_2H_5$ であり；

$R^{2C}$ はフェニルまたはモノーもしくはジー置換されたフェニルであって、そのフェニル置換基が、F、Cl、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $NO_2$ および $CF_3$ からなる群から選ばれ；

- 5  $n$  Cは $R^{2C}$ がフェニルもしくは置換されたフェニルであるときは0～2の整数である。）

で示される化合物が記載されている（式中の説明は必要な部分を抜粋した。）。

一般式（I-1）で示される化合物は、 $EP_4$ 受容体結合剤として有用である旨が、WO00/03980号に記載されている。

- 10 また、一般式（I-1）で示される $EP_4$ 受容体アゴニストが、骨量低下疾患の治療剤として有用である旨も、WO01/37877号に記載されている。

一般式（A）および（I-1）で示される $EP_4$ 受容体アゴニストが骨疾患の治療に有用であることが記載されているが、局所投与に関しては、一般的な記載のみである。すなわち、 $EP_4$ 受容体アゴニストを局所投与し、骨疾患

- 15 の治療に有用であることは実験的には証明されていない。

$PGE_2$ 受容体には、それぞれ役割の異なった4つのサブタイプが存在し、それぞれ、 $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_3$ 、 $EP_4$ と呼ばれ、それぞれ異なった薬理作用を有している。そこで、 $EP_4$ 受容体に対して、特異的に結合し、その他のサブタイプに対し、結合が弱い新規な化合物を見出すことができれば、他の

20 作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性があり、このような薬剤を見出すことが必要とされている。

一方、これまでに $EP_4$ アゴニスト作用を有する化合物が数多く見出されている。しかし、これまで見出された $EP_4$ アゴニストは、プロスタン酸骨格を有するものであり、経口投与や静脈内投与等の全身投与を行った際には、血

25 圧低下や心拍数増加などの循環器系への影響や下痢等の副作用が考えられる。そのため、安全に投与できる用量には限界があるという大きな問題点があっ

た。

また、EP<sub>4</sub>アゴニストの対象疾患として、骨量低下疾患治療剤への応用が、数多く研究されている。この疾患においても、全身投与における副作用の問題が考えられ、より副作用の少ない薬剤の開発が望まれている。このような  
5 ことから、局所投与可能で、かつ持続性に優れた薬剤を見出すことも望まれている。

#### 発明の開示

本発明者らは、EP<sub>4</sub>受容体に特異的に結合し、また強いアゴニスト活性を示す化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式（I-2）および（I-3）で示される化合物が、この目的にかなうことを見出し、本発明を完成  
10 した。

さらに、本発明者らは、EP<sub>4</sub>受容体に結合し、かつEP<sub>2</sub>受容体にも結合する化合物を見出した。EP<sub>4</sub>およびEP<sub>2</sub>両受容体に結合する化合物では両  
15 受容体に関連する疾患においての相加または相乗効果が期待できる。

また、本発明者らは、EP<sub>4</sub>アゴニストを局所に投与することができれば、全身投与における副作用のない治療剤（特に、骨量低下疾患の治療剤）が創製可能であると考えた。さらに、局所投与においても、持続製剤化が可能なEP<sub>4</sub>アゴニストを見出すことができれば、全身投与における副作用がなく、  
20 さらに投与回数の少ない治療剤（特に、骨量低下疾患の治療剤）が創製可能であると考えた。

そこで、本発明者らは、上記した目的も解決すべく検討を重ねた。その結果、一般式（I-1）、（I-2）および（I-3）で示される化合物を持続製剤化することにより、本発明の目的を達成することを見出し、本発明を  
25 完成した。

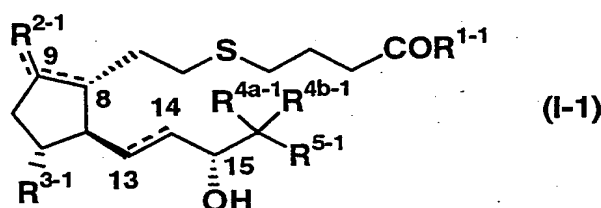
一般式（I-2）および（I-3）で示される化合物は、これまで全く知



られていない新規な化合物である。

本発明は、

- i)  $EP_4$  アゴニストを有効成分として含有する局所投与用骨量低下疾患の予防および／または治療剤、
- 5 ii)  $EP_4$  アゴニストを有効成分として含有する持続性製剤、
- iii)  $EP_4$  アゴニストを有効成分として含有する持続性製剤からなる局所投与用骨量低下疾患の予防および／または治療剤、
- iv) 一般式 (I-1)



- 10 [式中、 $R^{1-1}$ は、ヒドロキシ、 $C1\sim6$ アルキルオキシ、または $NR^{6-1}R^{7-1}$ 基（基中、 $R^{6-1}$ および $R^{7-1}$ は独立して、水素原子または $C1\sim4$ アルキルを表わす。）を表わし、  
 $R^{2-1}$ は、オキシ、ハロゲン、または $O-COR^{8-1}$ 基（基中、 $R^{8-1}$ は、 $C1\sim4$ アルキル、フェニル、またはフェニル（ $C1\sim4$ アルキル）を表わす。）  
 15 を表わし、  
 $R^{3-1}$ は、水素原子またはヒドロキシを表わし、  
 $R^{4a-1}$ および $R^{4b-1}$ は、それぞれ独立して、水素原子または $C1\sim4$ アルキルを表わし、  
 $R^{5-1}$ は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：
- 20 (i)  $1\sim3$ 個の  
 $C1\sim4$ アルキルオキシ- $C1\sim4$ アルキル、  
 $C2\sim4$ アルケニルオキシ- $C1\sim4$ アルキル、  
 $C2\sim4$ アルキニルオキシ- $C1\sim4$ アルキル、

- C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～4アルキル、  
 C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルオキシ) - C 1～4アルキル、  
 フェニルオキシ-C 1～4アルキル、  
 フェニル-C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキル、
- 5 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、  
 C 2～4アルケニルチオ-C 1～4アルキル、  
 C 2～4アルキニルチオ-C 1～4アルキル、  
 C 3～7シクロアルキルチオ-C 1～4アルキル、  
 C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルチオ) - C 1～4アルキル、
- 10 フェニルチオ-C 1～4アルキル、または  
 フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、  
 (ii) C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、  
 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、
- 15 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、  
 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、  
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、  
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、  
 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、または
- 20 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、  
 (iii) ハロアルキルまたはヒドロキシ-C 1～4アルキル、または  
 (iv) C 1～4アルキルおよびヒドロキシ；

記号  $\equiv$  は、一重結合または二重結合を表わす。

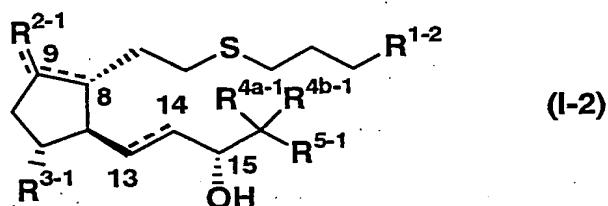
ただし、 $R^{2-1}$ がO-COR<sup>8-1</sup>基である場合、8-9位は二重結合を表わす。]

- 25 で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有し、局所投与することを特徴と

する骨量低下疾患の予防および／または治療剤、

v) 一般式 (I-1) で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する持続性製剤、

5 vi) 一般式 (I-2)



[式中、 $R^{1-2}$ は

(1)  $-\text{CO}- (\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_{m-2}-\text{OH}$ 基、

(2)  $-\text{COO}-Y^2-R^{9-2}$ 基、

10 (3)  $-\text{COO}-Z^{1-2}-Z^{2-2}-Z^{3-2}$ 基

(基中、 $Y^2$ は単結合、またはC1～10アルキレン基を表わし、

$R^{9-2}$ は、(1)フェニル基、または(2)1～3個のC1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいビフェニル基を表わし、

15  $Z^{1-2}$ は

(1) C1～15アルキレン基、

(2) C2～15アルケニレン基、または

(3) C2～15アルキニレン基を表わし、

$Z^{2-2}$ は

20 (1)  $-\text{CO}-$ 基、

(2)  $-\text{OCO}-$ 基、

(3)  $-\text{COO}-$ 基、

(4)  $-\text{CONR}^{11-2}-$ 基、

- (5)  $-NR^{12-2}CO-$ 基、  
(6)  $-O-$ 基、  
(7)  $-S-$ 基、  
(8)  $-SO-$ 基、  
5 (9)  $-SO_2-$ 基、  
(10)  $-NR^{13-2}-$ 基、  
(11)  $-NR^{14-2}CONR^{15-2}-$ 基、  
(12)  $-NR^{16-2}COO-$ 基、  
(13)  $-OCONR^{17-2}-$ 基、または  
10 (14)  $-OCOO-$ 基を表わし、  
 $Z^{3-2}$ は  
(1) 水素原子、  
(2)  $C1 \sim 15$ アルキル基、  
(3)  $C2 \sim 15$ アルケニル基、  
15 (4)  $C2 \sim 15$ アルキニル基、  
(5)  $ring1^2$ 、または  
(6)  $C1 \sim 10$ アルコキシ基、 $C1 \sim 10$ アルキルチオ基、 $C1 \sim 10$ アルキル- $NR^{18-2}$ 基または $ring1^2$ で置換された、 $C1 \sim 10$ アルキル基を表わし、  
20  $ring1^2$ は  
(1) 一部または全部が飽和されていてもよい $C3 \sim 15$ の単環、二環または三環式炭素環アリール、または  
(2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3~15員の単環、二  
25 環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、  
 $R^{11-2}$ 、 $R^{12-2}$ 、 $R^{13-2}$ 、 $R^{14-2}$ 、 $R^{15-2}$ 、 $R^{16-2}$ 、 $R^{17-2}$ および $R^{18-2}$ はそれぞれ

独立して、水素原子または C 1 ～ 1 5 アルキル基を表わし、

$R^{11-2}$  と  $Z^{3-2}$  基が結合している窒素原子と一緒に、5 ～ 7 員の単環飽和ヘテロ環を表わしてもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 個のヘテロ原子を含んでもよく、

- 5 ring 1<sup>2</sup>、および  $R^{11-2}$  と  $Z^{3-2}$  が結合している窒素原子と一緒に表わされる単環飽和ヘテロ環は

- (1) C 1 ～ 1 5 アルキル基、
- (2) C 2 ～ 1 5 アルケニル基、
- (3) C 2 ～ 1 5 アルキニル基、および

- 10 (4) C 1 ～ 1 0 アルコキシ基、C 1 ～ 1 0 アルキルチオ基または C 1 ～ 1 0 アルキル-N $R^{19-2}$ -基で置換された C 1 ～ 1 0 アルキル基から選択される 1 ～ 3 個の基で置換されてもよく、

$R^{19-2}$  は水素原子、または C 1 ～ 1 0 アルキル基を表わし、

「m-2」は 1 または 2 を表わす。) 表わし、

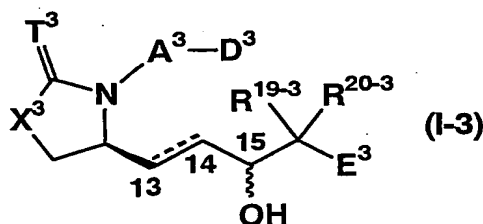
- 15 他の記号は、前記と同じ意味を表わす。]


で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有し、局所投与することの特徴とする骨量低下疾患の予防および／または治療剤、

vii) 一般式 (I-2) で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性

- 20 塩またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する持続性製剤、

viii) 一般式 (I-3)



[式中、  は、(1)一重結合または(2)二重結合を表わし、

$R^{1-3}$  および  $R^{2-3}$  はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)ハロゲン原子を表わし、

$T^3$  は、(1)酸素原子または(2)硫黄原子を表わし、

5  $X^3$  は、(1)  $-CH_2-$  基、(2)  $-O-$  基、または(3)  $-S-$  基を表わし、

$A^3$  は、 $A^{1-3}$  または  $A^{2-3}$  を表わし、

$A^{1-3}$  は

(1) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルキレン基、

10 (2) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルケニレン基、または

(3) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルキニレン基を表わし、

$A^{2-3}$  は  $-G^{1-3}-G^{2-3}-G^{3-3}-$  基を表わし、

15  $G^{1-3}$  は

(1) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～4アルキレン基、

(2) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または

20 (3) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表わし、

$G^{2-3}$  は

(1)  $-Y^3-$  基、

(2)  $-(ring 1^3)-$  基、

25 (3)  $-Y^3-(ring 1^3)-$  基、

(4)  $-(ring 1^3)-Y^3-$  基、または

(5)  $-Y^3-(C1\sim4\text{アルキレン})-(ring1^3)-$ 基を表わし、  
 $Y^3$ は、(1) $-S-$ 基、(2) $-SO-$ 基、(3) $-SO_2-$ 基、(4) $-O-$ 基、または(5) $-NR^{1-3}-$ 基を表わし、

$R^{1-3}$ は、(1)水素原子、(2) $C1\sim10$ アルキル基、または(3) $C2\sim10$ アルキル基を表わし、

$G^{3-3}$ は

(1) 単結合、

(2) 1～2個の $C1\sim4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C1\sim4$ アルキレン基、

10 (3) 1～2個の $C1\sim4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C2\sim4$ アルケニレン基、または

(4) 1～2個の $C1\sim4$ アルキル基で置換されていてもよい直鎖の $C2\sim4$ アルキニレン基を表わし、

$D^3$ は、 $D^{1-3}$ または $D^{2-3}$ を表わし、

15  $D^{1-3}$ は

(1)  $-COOH$ 基、

(2)  $-COOR^{2-3}$ 基、

(3) テトラゾール-5-イル基、または

(4)  $CONR^{3-3}SO_2R^{4-3}$ 基を表わし、

20  $R^{2-3}$ は、(1) $C1\sim10$ アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換された $C1\sim10$ アルキル基、または(4)ビフェニル基を表わし、

$R^{3-3}$ は、(1)水素原子または(2) $C1\sim10$ アルキル基を表わし、

$R^{4-3}$ は、(1) $C1\sim10$ アルキル基または(2)フェニル基を表わし、

$D^{2-3}$ は

25 (1)  $-CH_2OH$ 基、

(2)  $-CH_2OR^{5-3}$ 基、

(3) 水酸基、

(4)  $-OR^{5-3}$ 基、

(5) ホルミル基、

(6)  $-CONR^{6-3}R^{7-3}$ 基、

5 (7)  $-CONR^{6-3}SO_2R^{8-3}$ 基、

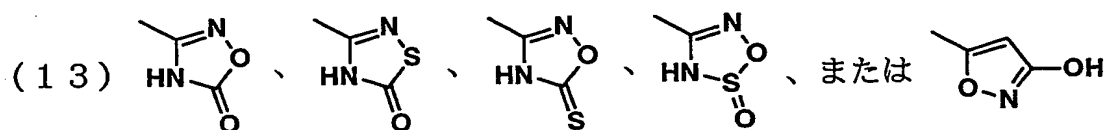
(8)  $-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)_{m-3}-OH$ 基、

(9)  $-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_{m-3}-H$ 基、

(10)  $-COOR^{9-3}$ 基、

(11)  $-OCO-R^{10-3}$ 基、

10 (12)  $-COO-Z^{1-3}-Z^{2-3}-Z^{3-3}$ 基、



を表わし、

$R^{5-3}$ はC1～10アルキル基を表わし、

$R^{6-3}$ および $R^{7-3}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C1～10アル

15 キル基を表わし、

$R^{8-3}$ はフェニル基で置換されたC1～10アルキル基を表わし、

$R^{9-3}$ は、(1)1～3個のC1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC1～10アルキル基、または(2)1～3個のC1～10アルキル基、C1～10アル

20 コキシ基またはハロゲン原子で置換されたビフェニル基を表わし、

$R^{10-3}$ は、(1)フェニル基または(2)C1～10アルキル基を表わし、

「 $m-3$ 」は、1または2を表わし、

$Z^{1-3}$ は、(1)C1～15アルキレン基、(2)C2～15アルケニレン基、または(3)C2～15アルキニレン基を表わし、

25  $Z^{2-3}$ は、(1) $-CO-$ 基、(2) $-OCO-$ 基、(3) $-COO-$ 基、(4) $-CON$



$R^{11-3}$ -基、(5)- $NR^{12-3}CO$ -基、(6)- $O$ -基、(7)- $S$ -基、(8)- $SO$ -基、(9)- $SO_2$ -基、(10)- $NR^{13-3}$ -基、(11)- $NR^{14-3}CONR^{15-3}$ -基、(12)- $NR^{16-3}COO$ -基、(13)- $OCONR^{17-3}$ -基、または(14)- $OCO$   
 $O$ -基を表わし、

- 5  $Z^{3-3}$ は、(1)水素原子、(2) $C1 \sim 15$ アルキル基、(3) $C2 \sim 15$ アルケニル基、(4) $C2 \sim 15$ アルキニル基、(5) $ring 2^3$ 、または(6) $C1 \sim 10$ アルコキシ基、 $C1 \sim 10$ アルキルチオ基、 $C1 \sim 10$ アルキル- $NR^{18-3}$ -基、または $ring 2^3$ で置換された $C1 \sim 10$ アルキル基を表わし、

$R^{11-3}$ 、 $R^{12-3}$ 、 $R^{13-3}$ 、 $R^{14-3}$ 、 $R^{15-3}$ 、 $R^{16-3}$ 、 $R^{17-3}$ および $R^{18-3}$ はそれぞれ

- 10 独立して、(1)水素原子または(2) $C1 \sim 15$ アルキル基を表わし、

$R^{11-3}$ と $Z^{3-3}$ 基が結合している窒素原子と一緒にあって、5～7員の単環式飽和ヘテロ環を表わしてもよく、該ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、

$E^3$ は、 $E^{1-3}$ または $E^{2-3}$ を表わし、

- 15  $E^{1-3}$ は

(1)  $C3 \sim 7$ シクロアルキル基、または

(2)  $ring 3^3$ を表わし、

$E^{2-3}$ は

(1)  $C3 \sim 7$ シクロアルキル基、

- 20 (2)  $ring 4^3$ 、または

(3)  $ring 5^3$ を表わし、

$ring 1^3$ 、および $ring 5^3$ は、1～3個の $R^{21-3}$ および/または $R^{22-3}$ で置換されてもよく、

$ring 3^3$ は1～2個の $R^{21-3}$ で置換されてもよく、

- 25  $E^{2-3}$ によって表わされる $C3 \sim 7$ シクロアルキル基は、必ず1個の $R^{21-3}$ または $R^{22-3}$ で置換されており、さらに1～2個の $R^{21-3}$ および/または $R^{22-3}$

で置換されてもよく、

ring 4<sup>3</sup>は必ず1個のR<sup>22-3</sup>で置換されており、さらに1~2個のR<sup>21-3</sup>および/またはR<sup>22-3</sup>で置換されてもよく、

R<sup>11-3</sup>とZ<sup>3-3</sup>基が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環、ま

5 たはring 2<sup>3</sup>はR<sup>23-3</sup>で置換されてもよく、

R<sup>21-3</sup>は、(1)C 1~10アルキル基、(2)C 1~10アルコキシ基、(3)ハロゲン原子、(4)ニトロ基、(5)1~3個のハロゲン原子で置換されたC 1~10アルキル基、または(6)フェニル基を表わし、

R<sup>22-3</sup>は、(1)C 2~10アルケニル基、(2)C 2~10アルキニル基、(3)C  
10 1~10アルキルチオ基、(4)水酸基、(5)-NR<sup>24-3</sup>R<sup>25-3</sup>基、(6)C 1~10アルコキシ基で置換されたC 1~10アルキル基、(7)1~3個のハロゲン原子で置換されたC 1~10アルコキシ基で置換されたC 1~10アルキル基、(8)-NR<sup>24-3</sup>R<sup>25-3</sup>基で置換されたC 1~10アルキル基、(9)ring 6<sup>3</sup>、(10)-O-ring 7<sup>3</sup>、(11)ring 7<sup>3</sup>で置換されたC 1~10アルキル  
15 基、(12)ring 7<sup>3</sup>で置換されたC 2~10アルケニル基、(13)ring 7<sup>3</sup>で置換されたC 2~10アルキニル基、(14)ring 7<sup>3</sup>で置換されたC 1~10アルコキシ基、(15)-O-ring 7<sup>3</sup>で置換されたC 1~10アルキル基、(16)-COOR<sup>26-3</sup>基、または(17)1~3個のハロゲン原子で置換されたC 1~10アルコキシ基を表わし、

20 R<sup>24-3</sup>、R<sup>25-3</sup>およびR<sup>26-3</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C 1~10アルキル基を表わし、

R<sup>23-3</sup>は、(1)C 1~15アルキル基、(2)C 2~15アルケニル基、(3)C 2~15アルキニル基、または(4)C 1~10アルコキシ基、C 1~10アルキルチオ基またはC 1~10アルキル-NR<sup>27-3</sup>-基で置換されたC 1~10

25 アルキル基を表わし、

R<sup>27-3</sup>は、(1)水素原子または(2)C 1~10アルキル基を表わし、

ring 1<sup>3</sup>、ring 2<sup>3</sup>、ring 5<sup>3</sup>、ring 6<sup>3</sup>、およびring 7<sup>3</sup>は

(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、または

- 5 (2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

ring 3<sup>3</sup>およびring 4<sup>3</sup>は、(1)チエニル基、(2)フェニル基、または(3)フリル基を表わし、

- 10 ring 6<sup>3</sup>、およびring 7<sup>3</sup>は1～3個のR<sup>28-3</sup>で置換されてもよく、R<sup>28-3</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、(2)C 2～10アルケニル基、(3)C 2～10アルキニル基、(4)C 1～10アルコキシ基、(5)C 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルキル基、または(9)1～  
15 3個のハロゲン原子で置換されたC 1～10アルコキシ基で置換されたC 1～10アルキル基を表わす。

ただし、

(1) T<sup>3</sup>が酸素原子であり、かつX<sup>3</sup>が-CH<sub>2</sub>-基であり、かつA<sup>3</sup>がA<sup>1-3</sup>を表わし、かつD<sup>3</sup>がD<sup>1-3</sup>を表わすとき、E<sup>3</sup>はE<sup>2-3</sup>を表わし、

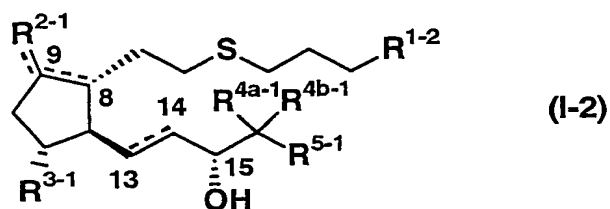
- 20 (2) ring 5<sup>3</sup>はC 3～7シクロアルキル基、フェニル基、チエニル基、またはフリル基を表わさず、

(3) ring 6<sup>3</sup>がフェニル基を表わすとき、フェニル基は少なくとも1個のR<sup>28-3</sup>で置換されているものとする。]

- で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデ  
25 キストリン包接化合物を有効成分として含有し、局所投与することを特徴とする骨量低下疾患の予防および／または治療剤、

ix) 一般式 (I-3) で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する持続性製剤、

x) 一般式 (I-2)



5

(式中の記号は前記 vi) の記載と同じ意味を表わす。)

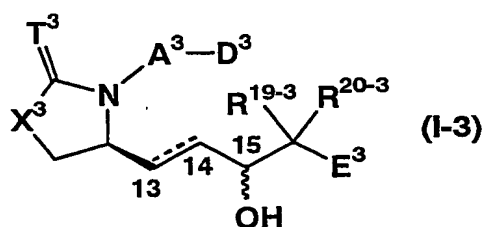
で示されるプロスタグランジン誘導体、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物、

xi) 一般式 (I-2) で示されるプロスタグランジン誘導体、その非毒性塩ま

10 たはそのシクロデキストリン包接化合物の製造方法、

xii) 一般式 (I-2) で示されるプロスタグランジン誘導体、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する薬剤、

xiii) 一般式 (I-3)



15 (式中の記号は前記 viii) の記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物、

xiv) 一般式 (I-3) で示される 8-アザプロスタグランジン誘導体、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物の製造方法、

xv) 一般式 (I-3) で示される 8-アザプロスタグランジン誘導体、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する薬剤、

xvi) (1) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(2) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フェニルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

10 (3) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(4) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

15 (5) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(6) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

20 (7) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(2-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

25 (8) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(2-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト

ト-13-エン酸、

(9) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

5 (10) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

(11) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト  
10 -13-エン酸、

(12) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

(13) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザ  
15 プロスト-13-エン酸、

(14) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-プロピルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

20 (15) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エトキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

(16) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-イソプロピルオキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-

25 アザプロスト-13-エン酸、

(17) (15  $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3

ートリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-5, 13-ジエン酸、

(18) (15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
5 スト-5, 13-ジエン酸、

(19) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5-ジメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(20) (15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
10 スト-5, 13-ジエン酸、

(21) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-5, 13-ジエン酸、

(22) (15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
15 スト-5, 13-ジエン酸、

(23) (15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
20 スト-5, 13-ジエン酸、

(24) (15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスタン酸、または

(25) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル  
25 - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸・3-フェニルフェニルエステルで示される化合物群から選ばれる化合物、そ

の非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する局所投与用骨量低下疾患の予防および／または治療剤、または上記化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する持続性製剤、または

- 5 上記化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物、その製造方法、およびそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

本明細書中、C 1～4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体である。

- 10 本明細書中、C 1～10 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体である。

- 15 本明細書中、C 1～15 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～10 アルケニル基とは、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル基およびそれらの異性体である。

- 20 本明細書中、C 2～15 アルケニル基とは、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル基およびそれらの異性体である。

- 25 本明細書中、C 2～10 アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル基およびそれらの異性体である。



本明細書中、C 2～15 アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル基およびそれらの異性体である。

- 5 本明細書中、直鎖のC 1～4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基である。

本明細書中、直鎖のC 2～8 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレンおよびオクタメチレン基である。

- 10 本明細書中、C 1～4 アルキレンとは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～10 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン基およびそれらの異性体

15 である。

- 本明細書中、C 1～15 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、ウンデカメチレン、ドデカメチレン、トリデカメチレン、テトラデカメチレン、ペンタデカメチレン基およびそれらの異性体である。
- 20

本明細書中、直鎖のC 2～4 アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン基である。

- 本明細書中、直鎖のC 2～8 アルケニレン基とは、基中に1個または2個の二重結合を有しており、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ペンタジエニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレンおよびオクタジエニレン基である。
- 25

本明細書中、C 2～15 アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン、デセニレン、ウンデセニレン、ドデセニレン、トリデセニレン、テトラデセニレン、ペンタデセニレン基およびそれらの異性体である。

- 5 本明細書中、直鎖のC 2～4 アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン基である。

- 本明細書中、直鎖のC 2～8 アルキニレン基とは、基中に1個または2個の三重結合を有しており、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン  
10 基である。

- 本明細書中、C 2～15 アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン、デシニレン、ウンデシニレン、ドデシニレン、トリドシニレン、  
15 テトラデシニレン、ペンタデシニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 1～10 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体である。

- 本明細書中、C 1～10 アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、  
20 プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体である。

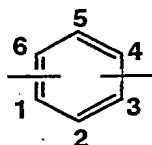
本明細書中、ハロゲン原子とは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。

- 本明細書中、ビフェニル基とは、2-フェニルフェニル基、3-フェニル  
25 フェニル基または4-フェニルフェニル基を意味する。

本明細書中、C 2～10 アシル基とは、エタノイル、プロパノイル、ブタ

ノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル基およびそれらの異性体である。

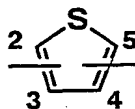
本明細書中、フェニレンとは、ベンゼンから2本結合手が出ているもの、すなわち、



5

を意味し、結合手の互いの位置は問わないが、好ましくは、1，4－または、1，3－である。

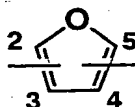
本明細書中、チエニレンとは、チオフェンから2本結合手が出ているもの、すなわち、



10

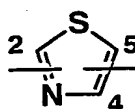
を意味し、結合手の互いの位置は問わないが、好ましくは、2，5－である。

本明細書中、フリレンとは、フランから2本結合手が出ているもの、すなわち、



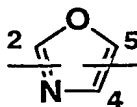
15 を意味し、結合手の互いの位置は問わないが、好ましくは、2，5－である。

本明細書中、チアゾリレンとは、チアゾールから2本結合手が出ているもの、すなわち、



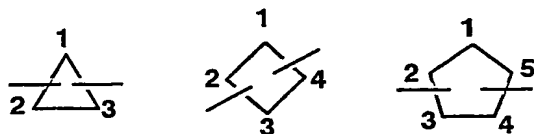
を意味し、結合手の互いの位置は問わないが、好ましくは、2，5－である。

本明細書中、オキサゾリレンとは、オキサゾールから2本結合手が出ているもの、すなわち、



5 を意味し、結合手の互いの位置は問わないが、好ましくは、2，5－である。

本明細書中、C 3～5シクロアルキレンとは、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルから2本結合手が出ているもの、すなわち、



10 を意味し、結合手の互いの位置は問わないが、好ましくは、1，1－である。

本明細書中、アミノ酸残基とは、天然アミノ酸または異常アミノ酸のアミノ酸残基を意味し、その天然アミノ酸または異常アミノ酸とは、例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、プロリン、アスパラギン、グルタミン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、 $\beta$ -アラニン、シスタチオニン、シスチン、ホモセリン、イソロイシン、ランチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、サルコシン、チロニン等が含まれる。

また、このアミノ酸残基にアミノ基を含む場合、そのアミノ基がアミノ基の保護基によって保護されたものも含まれる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシ

カルボニル基が挙げられる。

本明細書中、5～7員の単環式飽和ヘテロ環とは、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよい5～7員の単環飽和ヘテロ環を表わし、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、5 ピベリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、パーヒドロオキサゼピン、10 オキサゼピン、テトラヒドロチアジン、パーヒドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

本明細書中、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリアルには、スピロ結合した炭素環および架橋した炭素環も含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、15 シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ベンタレン、パーヒドロベンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、20 アントラセン、9,10-ジヒドロアントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシ

クロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2-エン、  
ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター 2-エン、  
ビシクロ [3. 3. 1] -2-ヘプテン、ビシクロ [2. 2. 2] オク  
タン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター 2-エン、アダマンタン、ノルアダ  
マンタン等が挙げられる。

本明細書中、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1~4 個  
のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3~15 員の  
単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルのうち、酸素原子、窒素原子およ  
び硫黄原子から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む、3~15 員の単環、  
二環または三環式ヘテロ環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、ト  
リアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、  
ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフ  
ェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾ  
ール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジ  
アジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チ  
アジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、  
インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソ  
ベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノ  
リン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノ  
キサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾ  
ール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピ  
ン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾ  
チアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベ  
ンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、  
アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェ  
ン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、

フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

また、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された 3～15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリアルとしては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、5 テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、15 テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、20 ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、25 パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア

ジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキサセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロ



ジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサ  
ン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマ  
ン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、8-アザー1, 4-ジオキサスピ  
ロ[4. 5]デカン、3-アザスピロ[5. 5]ウンデカン、1, 3, 8-  
5 トリアザスピロ[4. 5]デカン環等が挙げられる。

本明細書中、C1～6アルキルオキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポ  
キシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基およびそれらの異性体  
である。

本明細書中、C1～4アルキルオキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポ  
10 キシ、ブトキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C1～4アルキルチオとは、メチルチオ、エチルチオ、プロ  
ピルチオ、ブチルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～4アルケニルオキシとは、エテニルオキシ、プロベニ  
ルオキシ、ブテニルオキシ基およびそれらの異性体である。

15 本明細書中、C2～4アルケニルチオとは、エテニルチオ、プロベニルチ  
オ、ブテニルチオ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C2～4アルキニルオキシとは、エチニルオキシ、プロビニ  
ルオキシ、ブチニルオキシ基およびそれらの異性体である。

20 本明細書中、C2～4アルキニルチオとは、エチニルチオ、プロビニルチ  
オ、ブチニルチオ基およびそれらの異性体である。





本明細書中、C3～7シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチ  
ル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基およびそれらの異  
性体である。

25 本明細書中、C3～7シクロアルキルオキシとは、シクロプロピルオキシ、  
シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シク  
ロヘプチルオキシ基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 3～7シクロアルキルチオとは、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ、シクロヘプチルチオ基およびそれらの異性体である。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

- 5 例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する
- 10 光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、 は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わし、 は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。
- 15

本発明化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

非毒性塩は薬学的に許容され、水溶性のものが好ましい。

- 20 本発明化合物の非毒性塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、
- 25 ビペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカ

ミン等)の塩、酸付加物塩(無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。

本発明化合物の非毒性塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

10 溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。

本発明化合物は、 $\alpha$ -、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭 50-3362 号(米国特許第 4,054,736 号)、同 15 52-31404 号または同 61-52146 号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

本発明の  $EP_4$  アゴニストとしては、 $EP_4$  アゴニスト作用を持っていれば 20 よく、選択的な  $EP_4$  アゴニストであっても、非選択的な  $EP_4$  アゴニストであってもかまわない。

さらに、本発明の  $EP_4$  アゴニストとしては、現在までに知られている  $EP_4$  アゴニストやこれから見出される  $EP_4$  アゴニストをすべて包含する。

例えば、現在までに知られている  $EP_4$  アゴニストとしては、プロスタグランジン  $E_1$  ( $PGE_1$ )、プロスタグランジン  $E_2$  ( $PGE_2$ )、13, 14-ジヒドロプロスタグランジン  $E_1$ 、WO00/54808 号記載の化合物、WO01/37877

号記載の化合物、特開 2001-181210 号記載の化合物、WO00/03980 号記載の一般式 (I-1) で示される化合物、一般式 (I-2) で示される化合物および一般式 (I-3) で示される化合物等が挙げられる。特に、好ましくは、プロスタグランジン E<sub>2</sub>、一般式 (I-1) で示される化合物、一般式 (I-2) で示される化合物および一般式 (I-3) で示される化合物である。

本発明の一般式 (I-3) 中、A<sup>3</sup>として好ましくは、A<sup>1-3</sup>またはA<sup>2-3</sup>であり、特に好ましくはA<sup>2-3</sup>である。

本発明の一般式 (I-3) 中、G<sup>1-3</sup>として好ましくは、(1) 1~2個のC 1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1~4アルキレン基、または(2) 1~2個のC 1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2~4アルケニレン基であり、特に好ましくは1) 1~2個のC 1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1~4アルキレン基である。

本発明の一般式 (I-3) 中、G<sup>2-3</sup>として好ましくは、(1)-Y<sup>3</sup>-基、(2)-(ring 1<sup>3</sup>)-基、または(3)-Y<sup>3</sup>-(ring 1<sup>3</sup>)-基であり、特に好ましくは1)-Y<sup>3</sup>-基である。

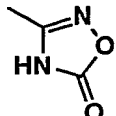
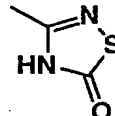
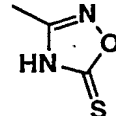
本発明の一般式 (I-3) 中、-Y<sup>3</sup>-基として好ましくは、-S-基、-O-基であり、特に好ましくは-S-基である。

本発明の一般式 (I-3) 中、G<sup>3-3</sup>として好ましくは、(1)単結合、(2) 1~2個のC 1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1~4アルキレン基、または(3) 1~2個のC 1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2~4アルケニレン基であり、特に好ましくは、(2) 1~2個のC 1~4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1~4アルキレン基である。

一般式 (I-3) 中、T<sup>3</sup>として好ましくは、酸素原子、または硫黄原子であり、特に好ましくは酸素原子である。

一般式 (I-3) 中、X<sup>3</sup>として好ましくは、-CH<sub>2</sub>-基、-O-基、または-S-基であり、特に好ましくは-CH<sub>2</sub>-基である。

一般式 (I-3) 中、 $D^3$  として好ましくは、 $-COOH$  基、 $-COOR^{2-3}$  基、 $-COOR^{9-3}$  基、 $-COO-Z^{1-3}-Z^{2-3}-Z^{3-3}$  基、テトラゾール

5  $-5$ -イル基、、、または  であり、

特に好ましくは、 $-COOH$  基、 $-COOR^{2-3}$  基、 $-COOR^{9-3}$  基、または  
5  $-COO-Z^{1-3}-Z^{2-3}-Z^{3-3}$  基であり、さらに好ましくは  $-COOH$  基または  $-COO-Z^{1-3}-Z^{2-3}-Z^{3-3}$  基である。

一般式 (I-3) 中、 $R^{19-3}$  および  $R^{20-3}$  として好ましくは、水素原子である。

10 一般式 (I-3) 中、 $E^3$  として好ましくは、 $ring\ 3^3$ 、 $ring\ 4^3$  または  $ring\ 5^3$  である。

一般式 (I-3) 中、 $ring\ 3^3$  として好ましくはフェニル基である。

一般式 (I-3) 中、 $ring\ 4^3$  として好ましくはフェニル基である。

15 一般式 (I-3) 中、 $ring\ 5^3$  として好ましくは一部または全部が飽和されていてもよい  $C_5 \sim 10$  の単環、または二環式炭素環アリール、または酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 5~10 員の単環、または二環式ヘテロ環アリールを表わす。また、一部または全部が飽和されていてもよい  $C_5 \sim 10$  の単環、または二環式炭素環アリールとして好ましくは、ベンゼン環またはナフタレン環である。また、酸素原子、窒素原子および硫黄  
20 原子から選択される 1~2 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 5~10 員の単環、または二環式ヘテロ環アリールとして好ましくは、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチアゾールである。

25 一般式 (I-3) 中、15 位の水酸基は、 $\alpha$  配置であるものが好ましい。

一般式 (I-3) 中、13-14位は二重結合であるものが好ましい。

一般式 (I-3) 中、 $Z^{1-3}$ として好ましくは、C1~15アルキレン基であり、特に好ましくはC1~8アルキレン基であり、さらに好ましくは、C1~4アルキレン基である。

- 5 一般式 (I-3) 中、 $Z^{2-3}$ として好ましくは、-CO-基、-OCO-基、-COO-基、-CONR<sup>11-3</sup>基、-OCONR<sup>17-3</sup>基、-OCOO-基であり、特に好ましくは-OCO-基、-OCONR<sup>17-3</sup>基、-OCOO-基である。

- 10 一般式 (I-3) 中、 $Z^{3-3}$ として好ましくは、C1~15アルキル基、またはC1~10アルコキシ基、C1~10アルキルチオ基、C1~10アルキル-NR<sup>18-3</sup>-基またはring 2<sup>3</sup>で置換されたC1~10アルキル基であり、特に好ましくはC4~12アルキル基である。

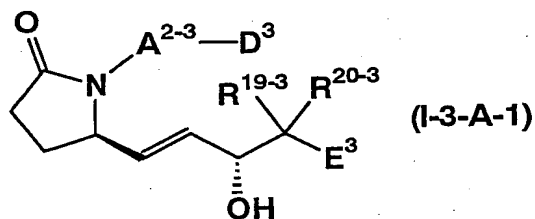
- 15 本発明の一般式 (I-2) 中、 $R^{1-2}$ として好ましくは、-COO-Y<sup>2</sup>-R<sup>6-2</sup>基または-COO-Z<sup>1-2</sup>-Z<sup>2-2</sup>-Z<sup>3-2</sup>基であり、特に好ましくは、C1~10-OO-Z<sup>1-2</sup>-Z<sup>2-2</sup>-Z<sup>3-2</sup>基である。

一般式 (I-2) 中、 $Z^{1-2}$ として好ましくは、C1~15アルキレン基であり、特に好ましくはC1~8アルキレン基であり、さらに好ましくは、C1~4アルキレン基である。

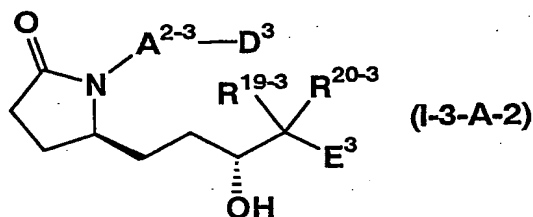
- 20 一般式 (I-2) 中、 $Z^{2-2}$ として好ましくは、-CO-基、-OCO-基、-COO-基、-CONR<sup>11-2</sup>基、-OCONR<sup>17-2</sup>基、-OCOO-基であり、特に好ましくは-OCO-基、-OCONR<sup>17-2</sup>基、-OCOO-基が好ましい。

- 25 一般式 (I-2) 中、 $Z^{3-2}$ として好ましくは、C1~15アルキル基、C1~10アルコキシ基、C1~10アルキルチオ基、またはC1~10アルキル-NR<sup>18-2</sup>-基、ring 1<sup>2</sup>で置換されたC1~10アルキル基であり、特に好ましくはC4~12アルキル基である。

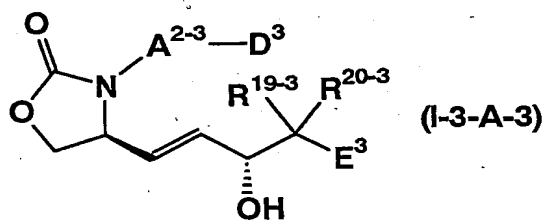
一般式 (I-3) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、  
一般式 (I-3-A-1)



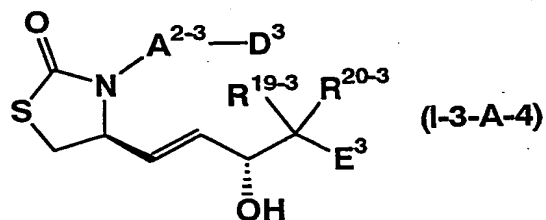
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
5 一般式 (I-3-A-2)



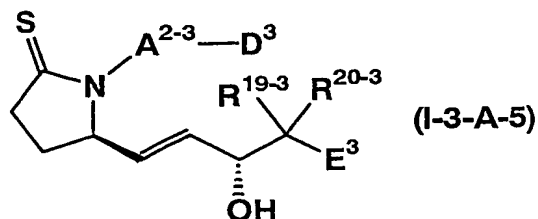
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-3-A-3)



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-3-A-4)

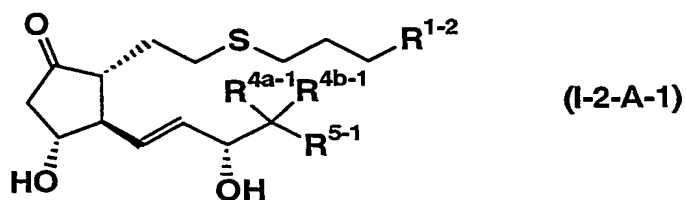


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、  
一般式 (I-3-A-5)

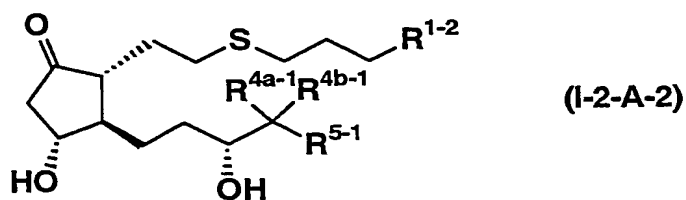


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

一般式 (I-2) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、  
一般式 (I-2-A-1)

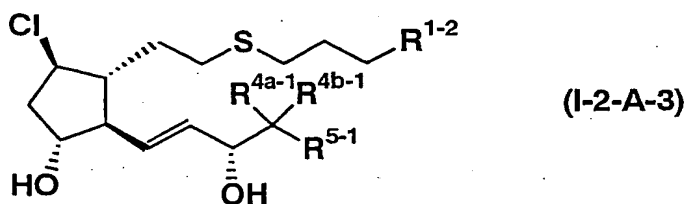


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、  
10 一般式 (I-2-A-2)

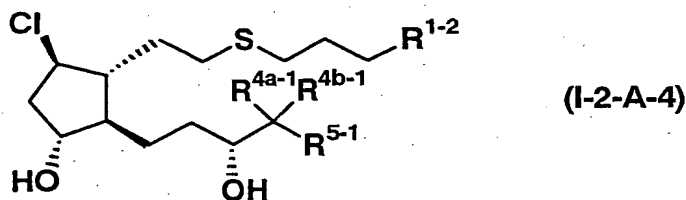


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、  
一般式 (I-2-A-3)

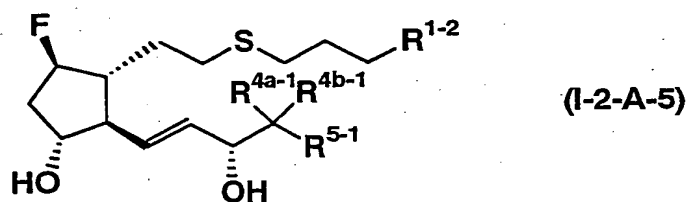




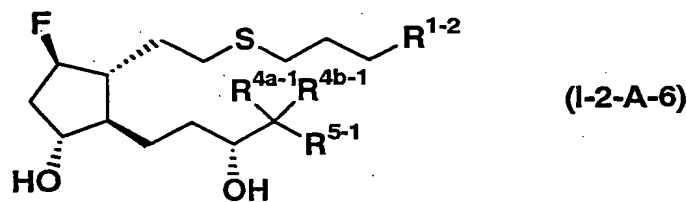
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-2-A-4)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-2-A-5)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-2-A-6)

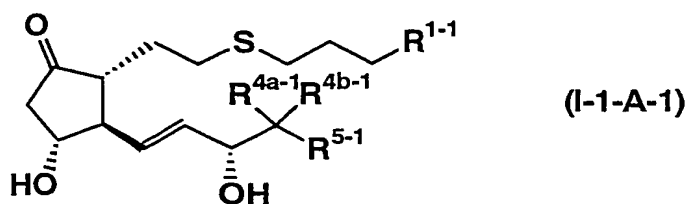


10

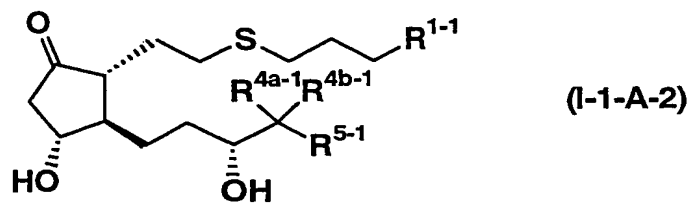
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

一般式 (I-1) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、

一般式 (I-1-A-1)

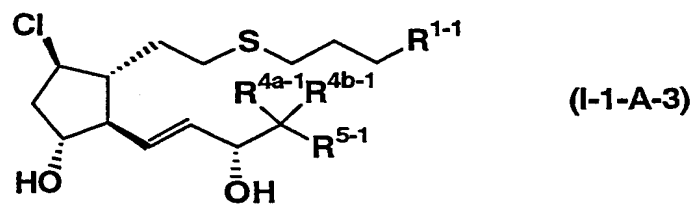


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-1-A-2)

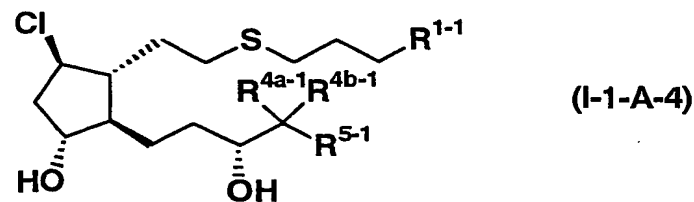


5

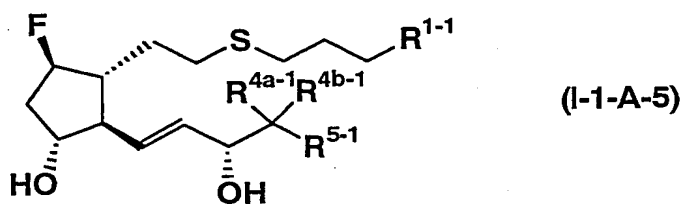
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-1-A-3)



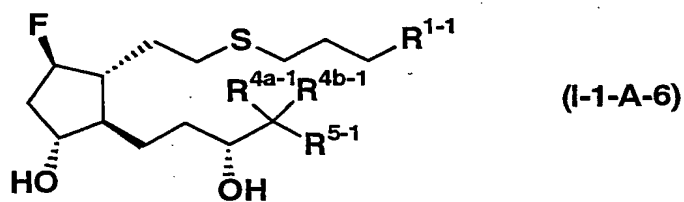
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
10 一般式 (I-1-A-4)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I-1-A-5)



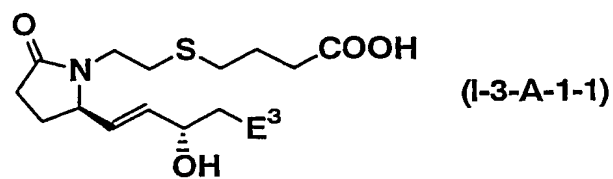
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、  
一般式 (I-1-A-6)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

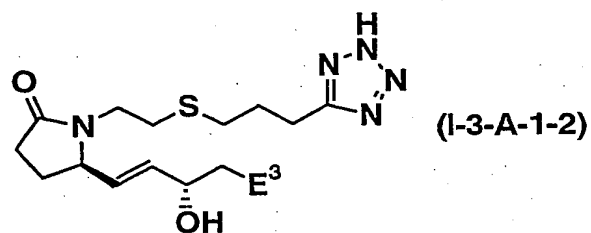
本発明の具体的な化合物としては、表1～表120で示される化合物、実施例記載の化合物およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

表 1



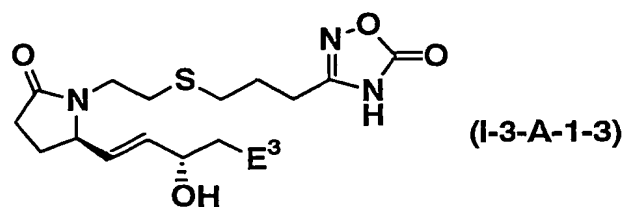
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 2



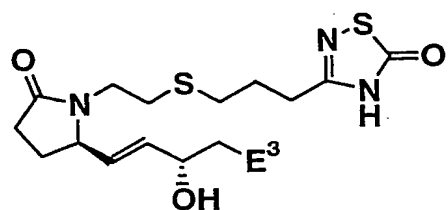
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 3



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

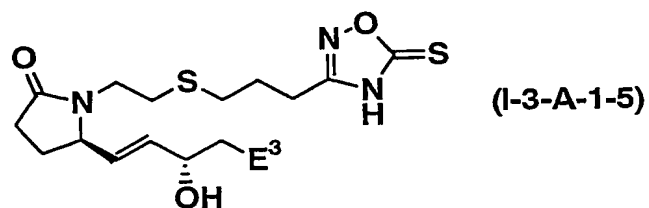
表 4



(I-3-A-1-4)

No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

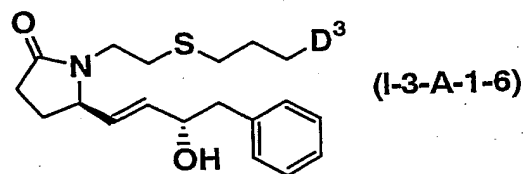
表 5



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

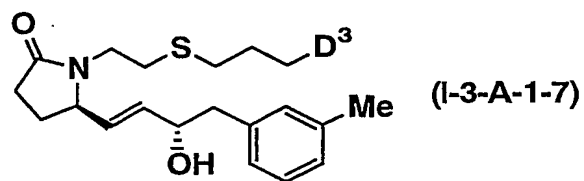


表 6



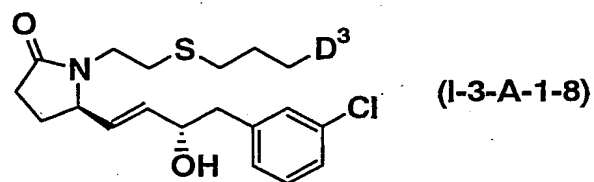
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 7



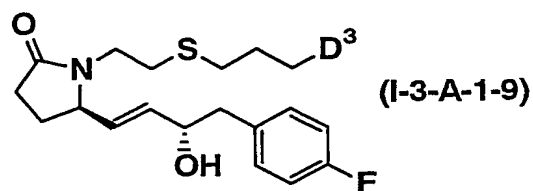
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 8



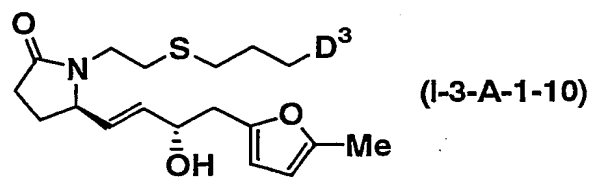
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 9



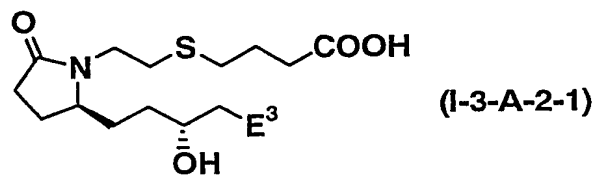
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 10



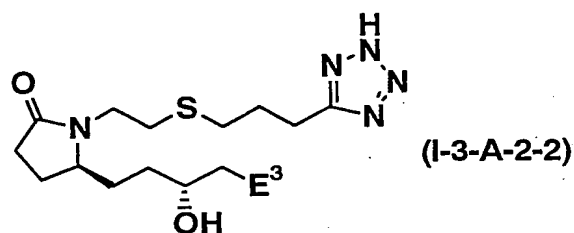
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 1.1



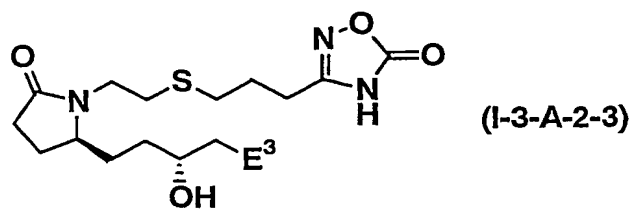
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 1 2



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

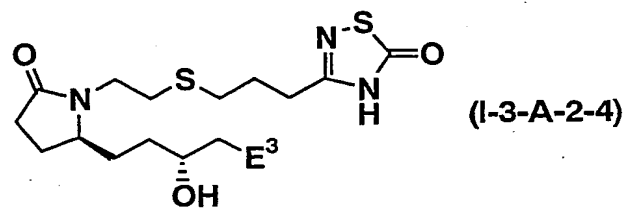
表 1.3



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

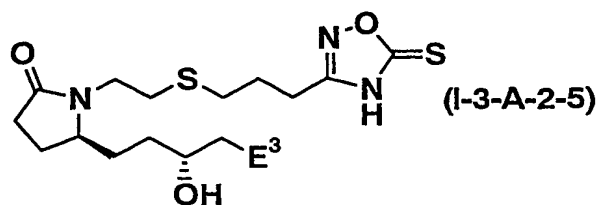


表 1.4



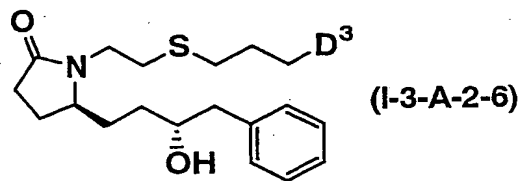
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 15



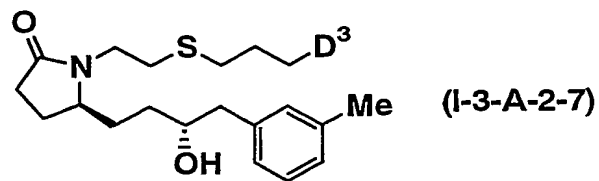
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 1.6



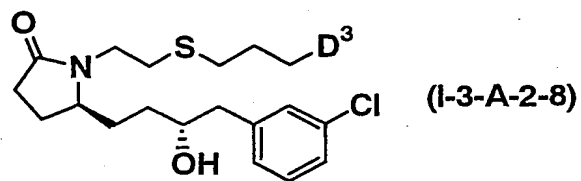
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 17



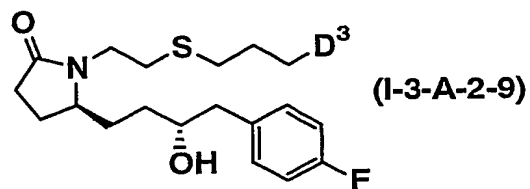
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 18



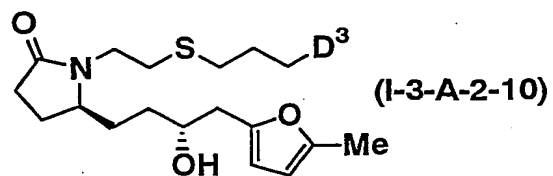
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 19



No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 20



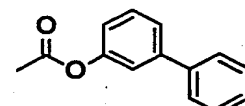
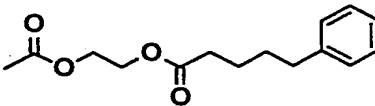
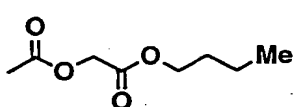
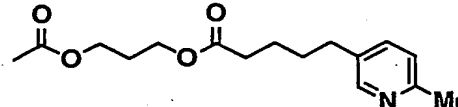
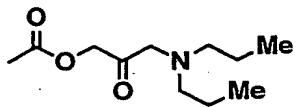
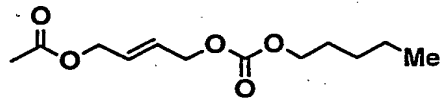
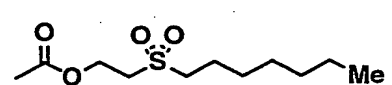
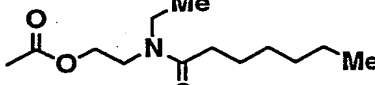
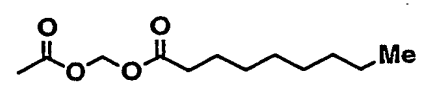
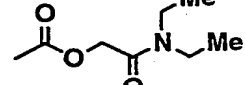
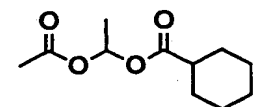
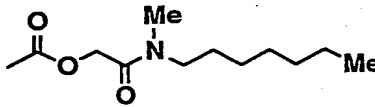
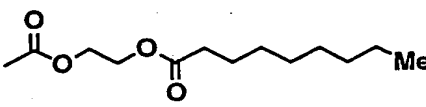
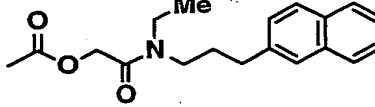
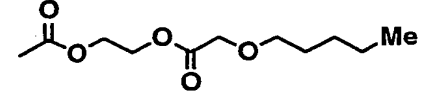
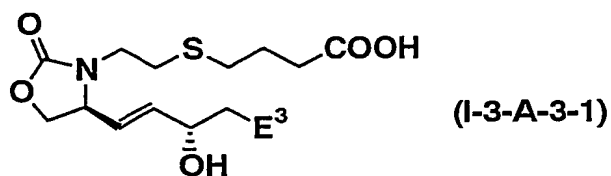
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 2 1




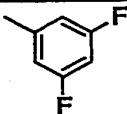
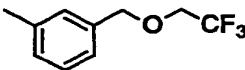
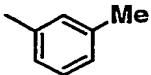
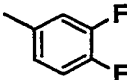
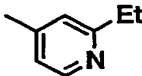
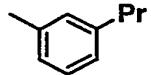
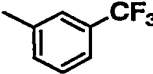
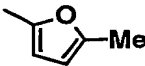
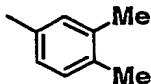
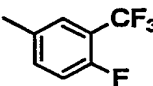
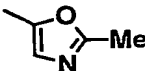
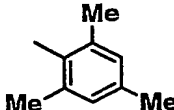
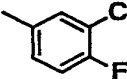
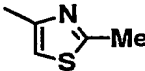
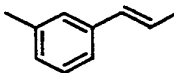
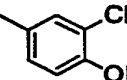

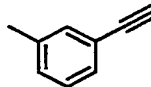
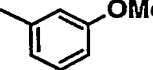

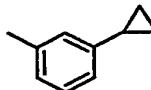
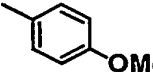
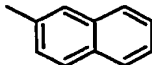
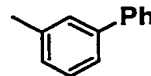
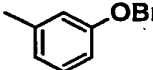
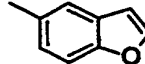
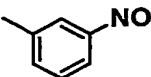
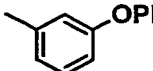
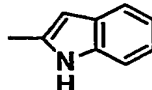
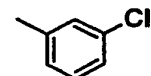
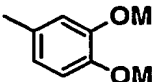
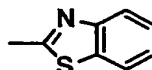
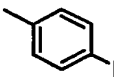
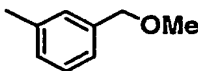
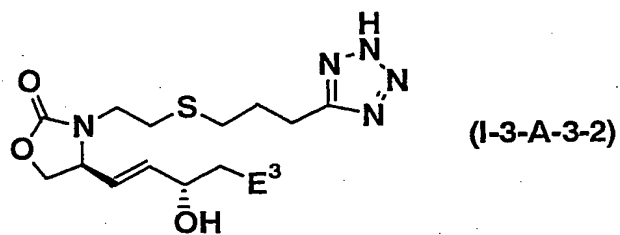
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

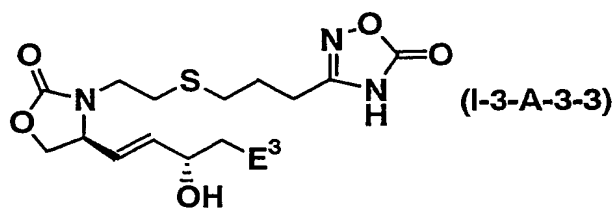


表 2.2



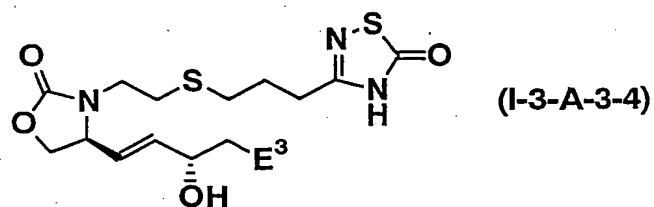
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 2 3



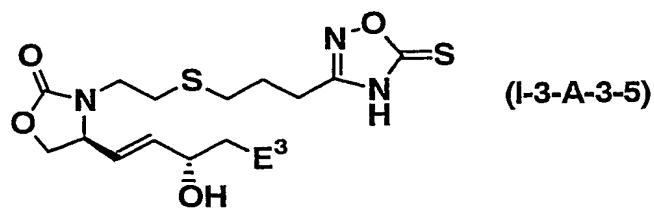
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 2.4



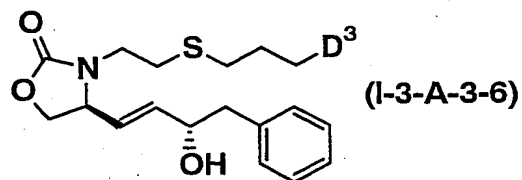
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 2.5



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 2.6



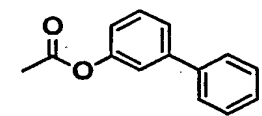
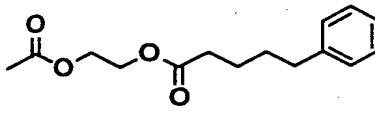
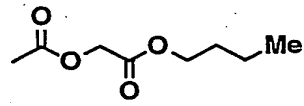
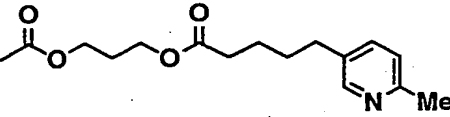
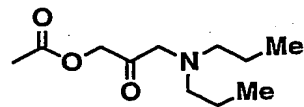
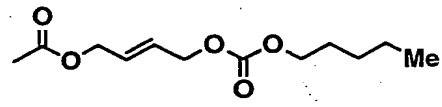
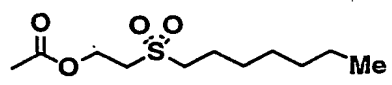
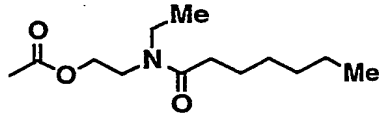
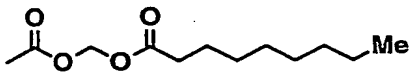
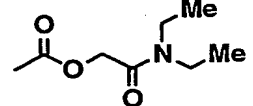
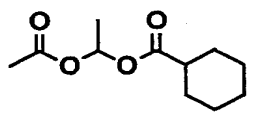
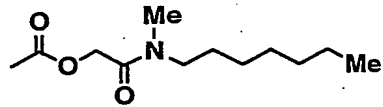
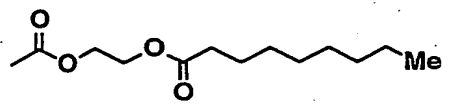
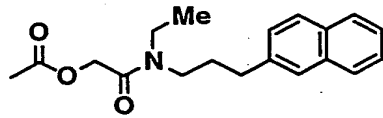
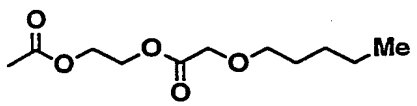
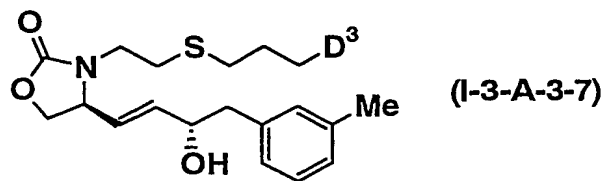
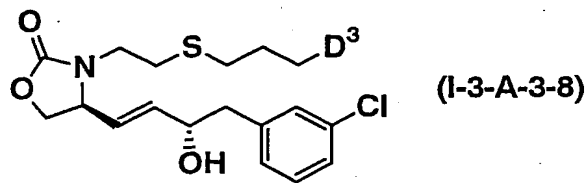
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 27



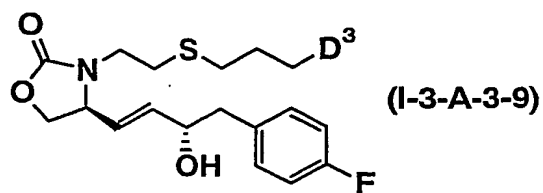
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 28



No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

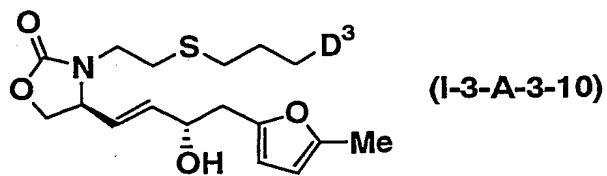
表 2 9



No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			



表 3.0



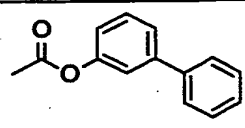
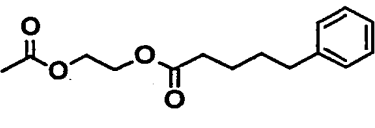
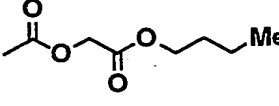
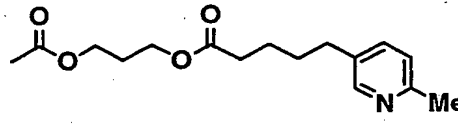
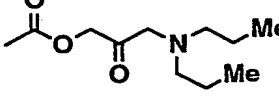
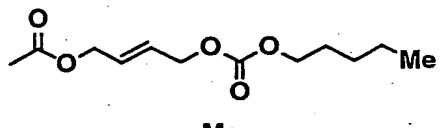
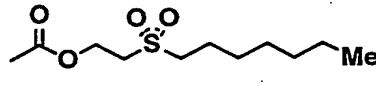
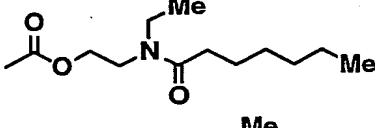
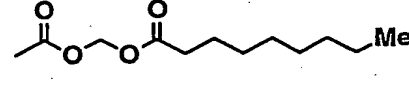
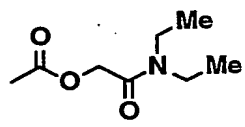
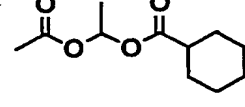
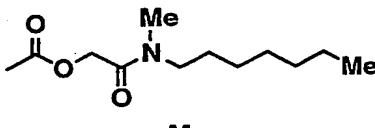
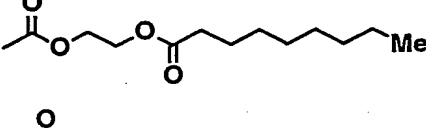
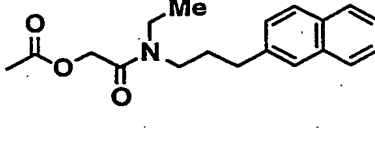
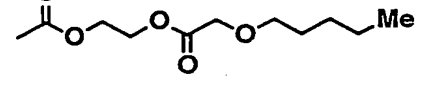
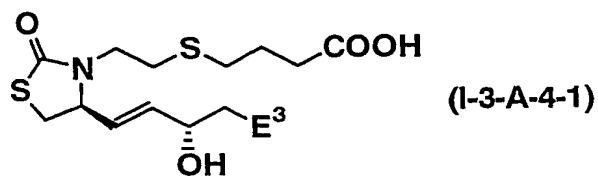
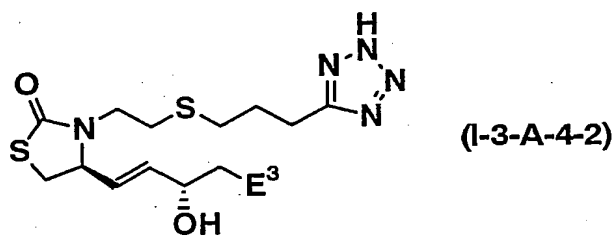
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 3 1



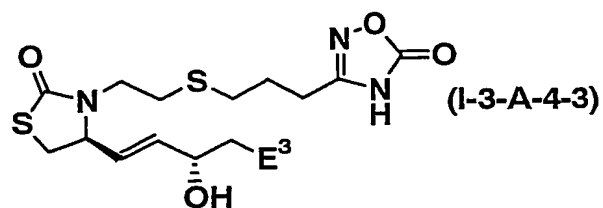
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 3 2



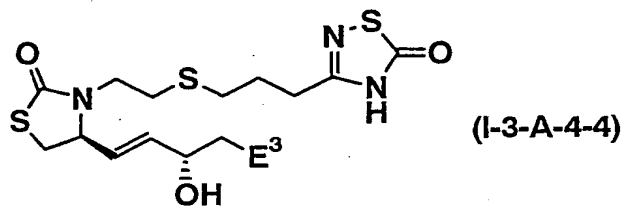
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 3 3



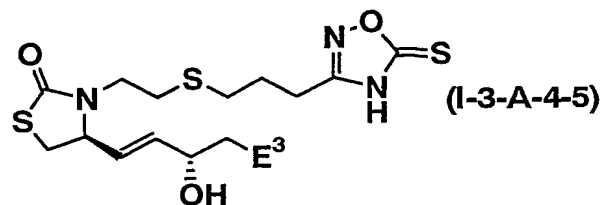
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 3.4



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 3 5




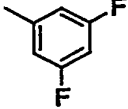
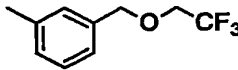
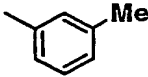
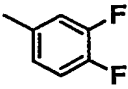
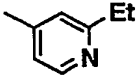
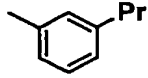
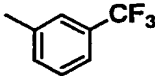
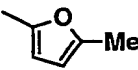
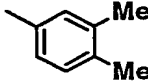
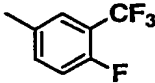
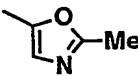
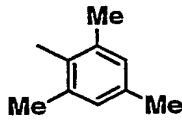
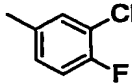
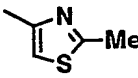
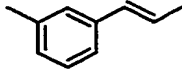
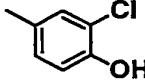

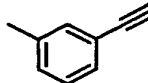
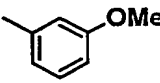

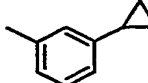
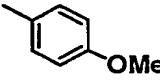
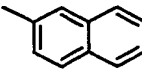
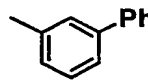
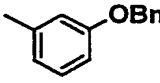
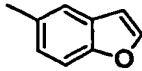
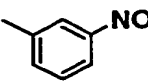
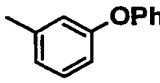
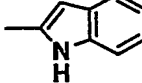
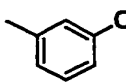
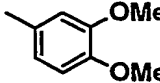
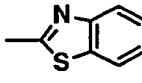
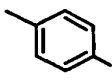
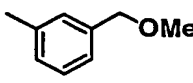
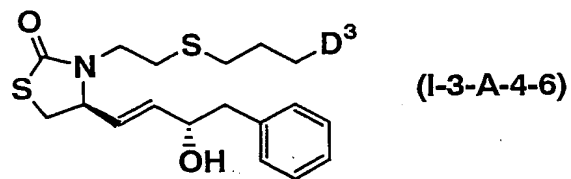
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 3.6



No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

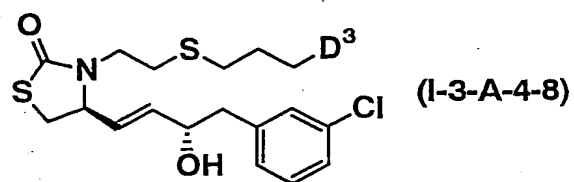
表 3 7



No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

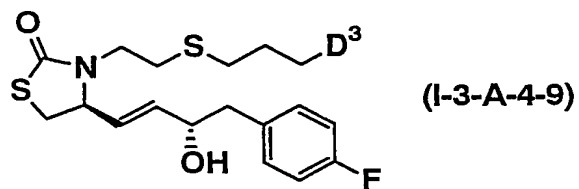


表 3 8



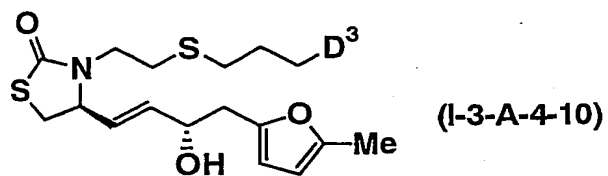
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 3.9



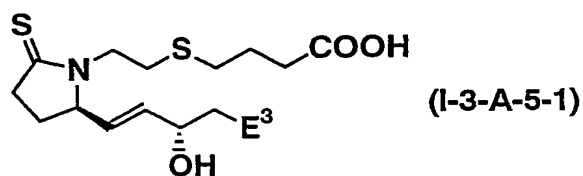
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 4.0



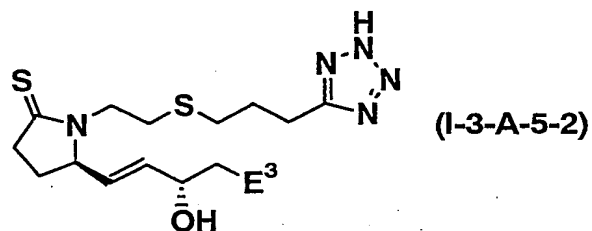
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 4.1



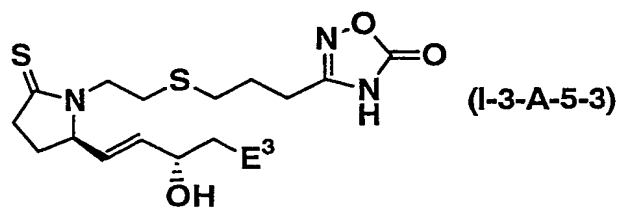
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 4 2



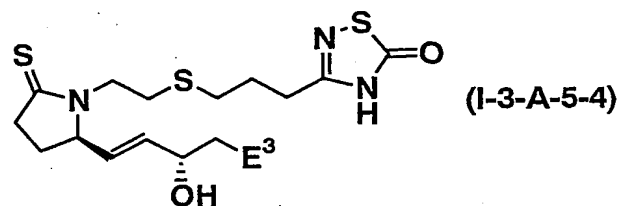
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 4.3



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

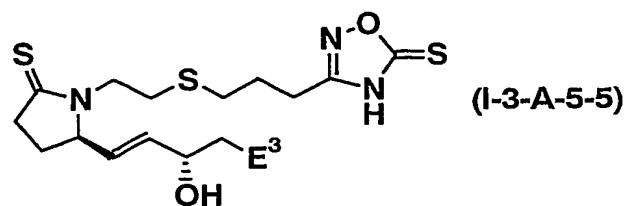
表 4.4



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23			
12		24			

BEST AVAILABLE COPY

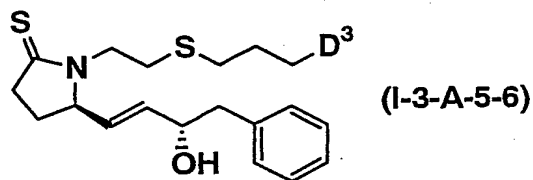
表 4.5



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
		24			

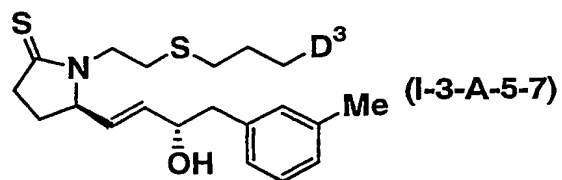


表 4 6



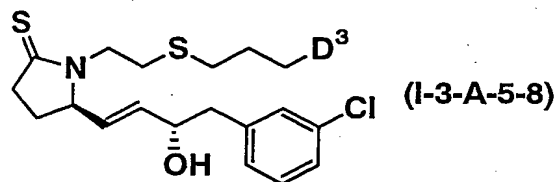
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 4.7



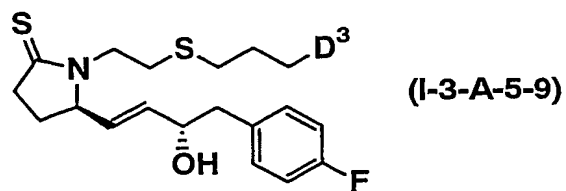
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 4.8



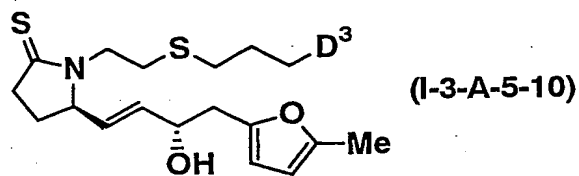
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 4.9



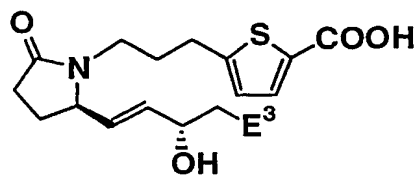
No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 5 0



No.	D <sup>3</sup>	No.	D <sup>3</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

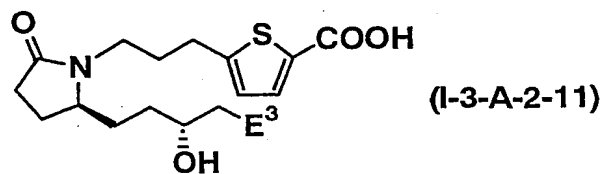
表 5.1



(I-3-A-1-11)

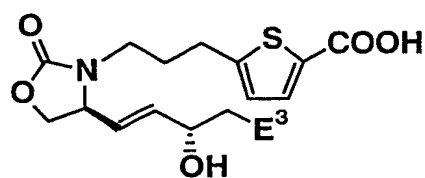
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 5.2



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 5.3

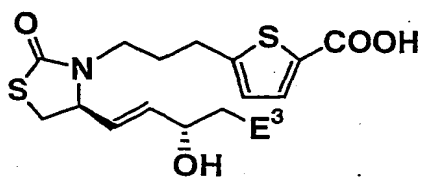


(I-3-A-3-11)

No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			



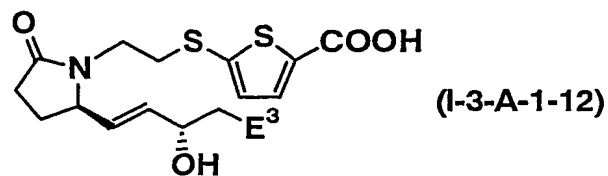
表 5.4



(I-3-A-4-11)

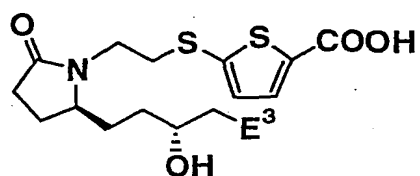
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 5.5



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 5.6



(I-3-A-2-12)

No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

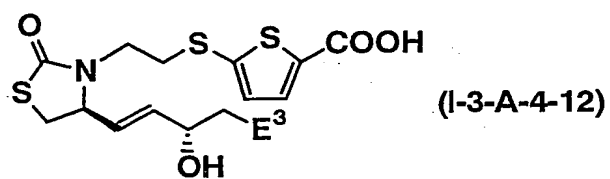
表 5 7



(I-3-A-3-12)

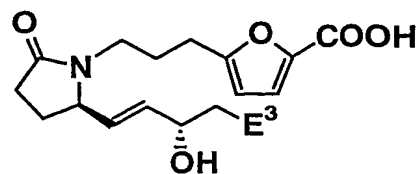
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 5 8



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

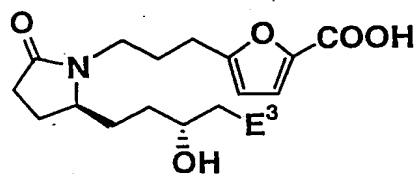
表 5.9



(I-3-A-1-13)

No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

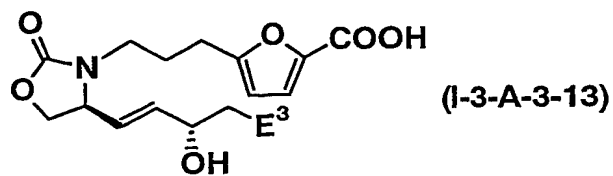
表 6.0



(I-3-A-2-13)

No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

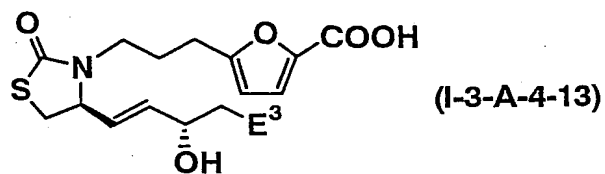
表 6.1



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

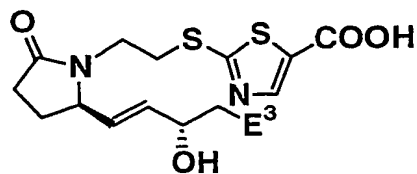


表 6 2



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

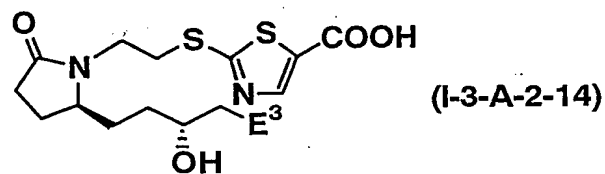
表 6.3



(I-3-A-1-14)

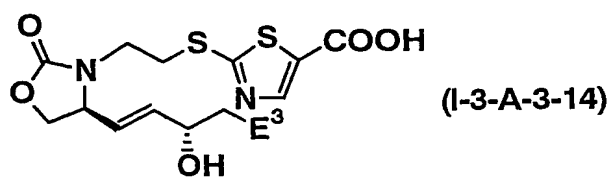
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 6.4



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 6 5



No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

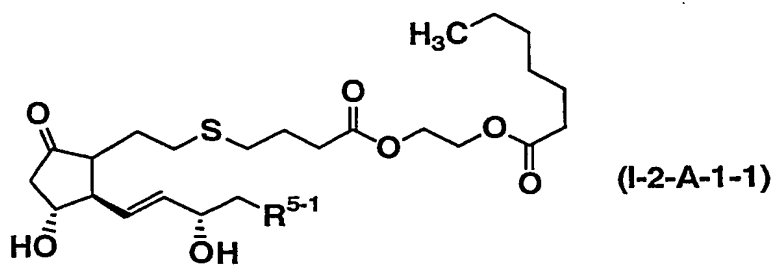
表 6 6



(I-3-A-4-14)

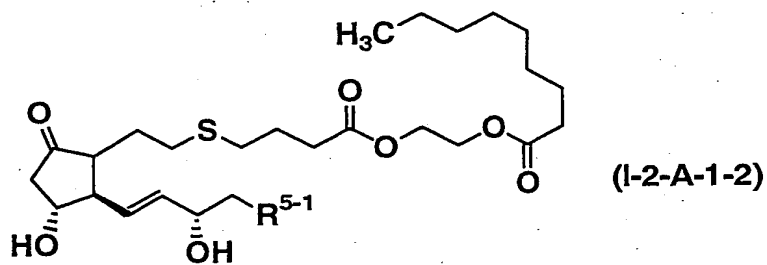
No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>	No.	E <sup>3</sup>
1		13		25	
2		14		26	
3		15		27	
4		16		28	
5		17		29	
6		18		30	
7		19		31	
8		20		32	
9		21		33	
10		22		34	
11		23		35	
12		24			

表 6 7



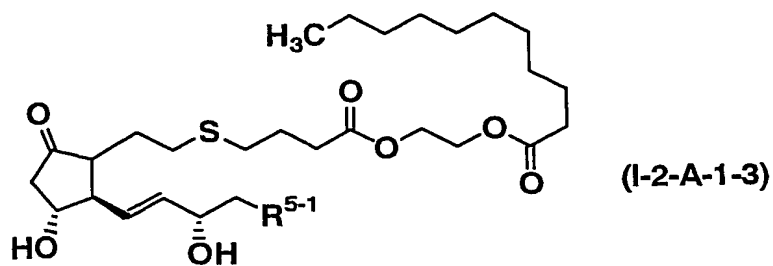
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 6 8



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

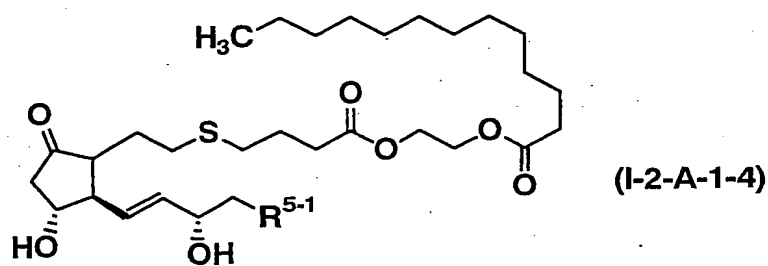
表 6.9



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

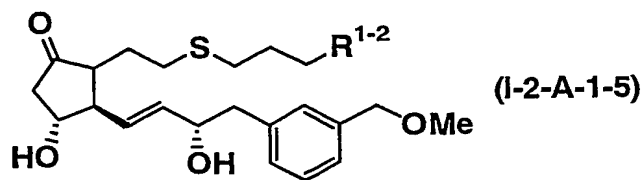


表 7.0



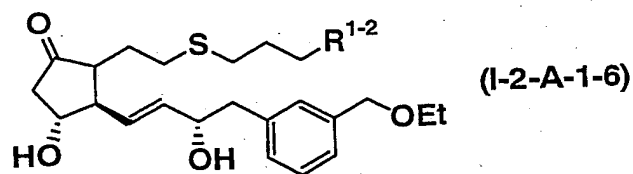
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 7.1



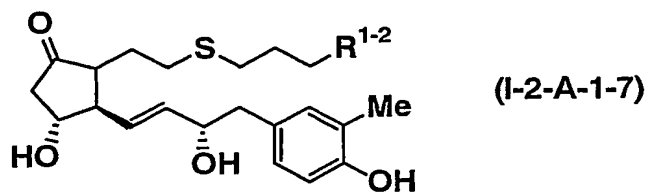
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 7 2



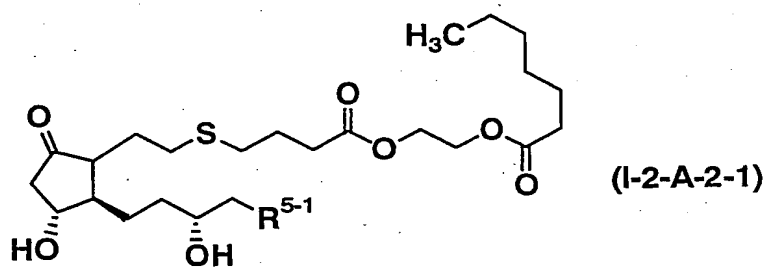
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 7 3



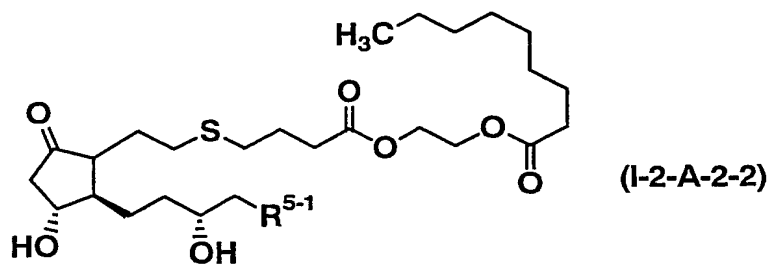
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 7.4



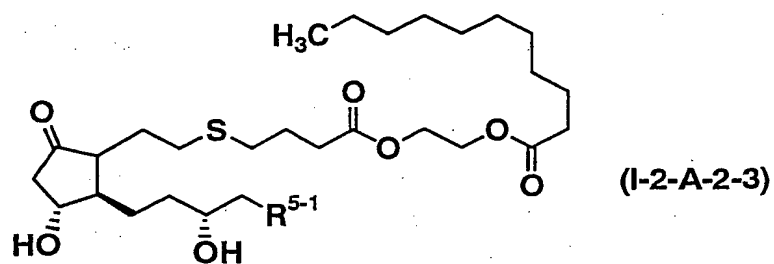
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 7 5



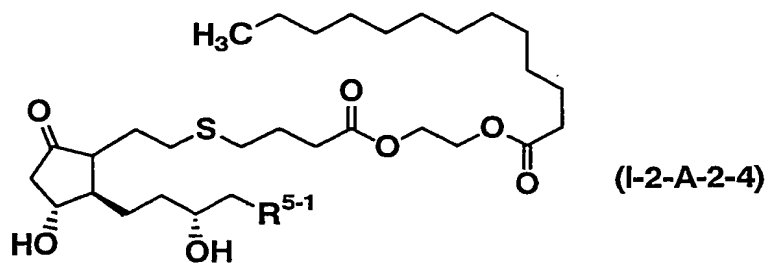
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 7.6



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

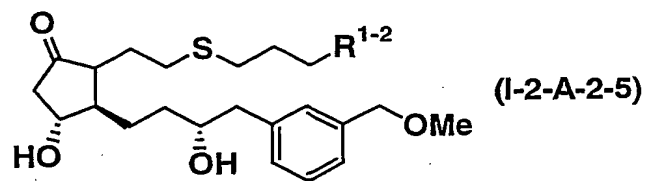
表 7 7



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

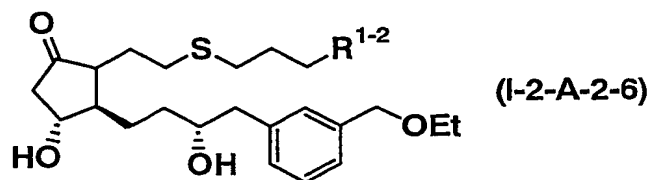


表 7 8



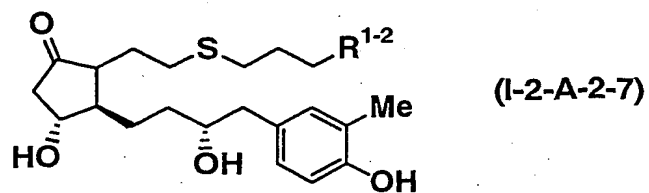
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 7 9



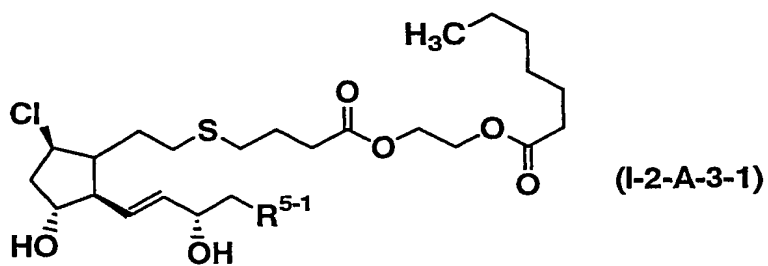
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 8 0



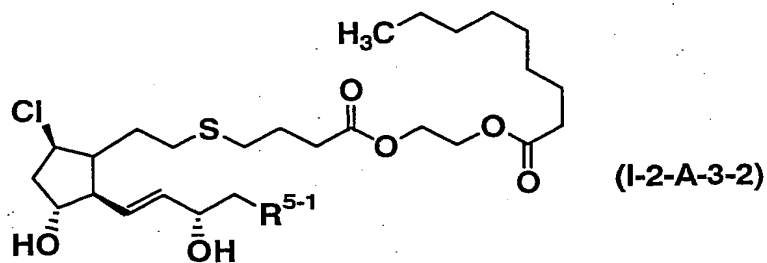
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 8.1



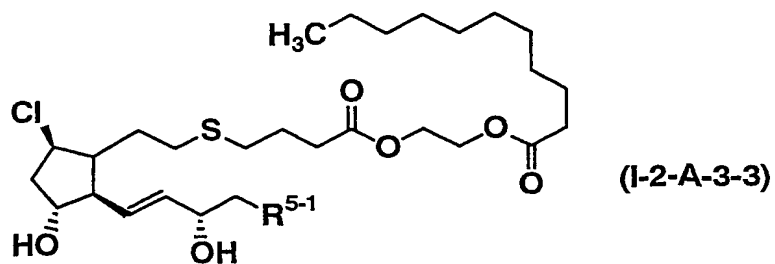
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 8 2



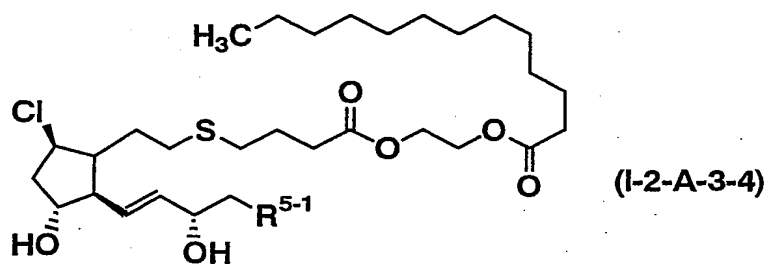
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 8.3



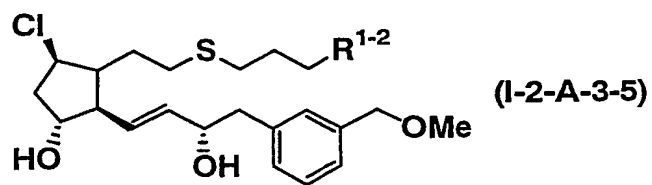
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 8.4



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

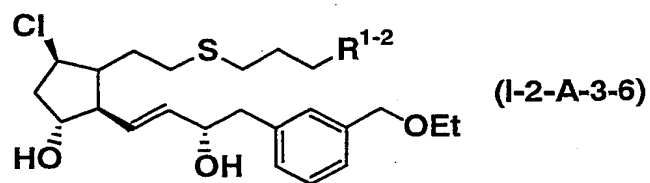
表 8 5



No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

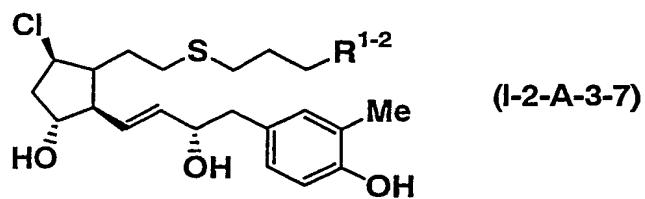


表 8 6



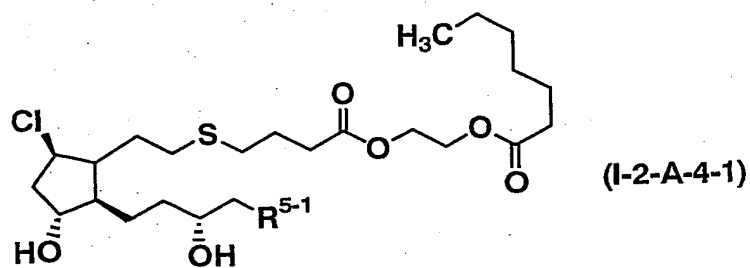
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 8.7



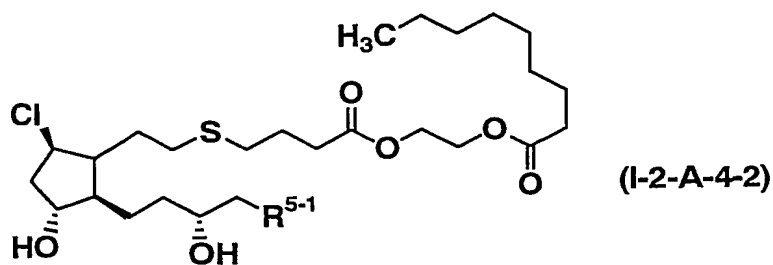
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 8.8



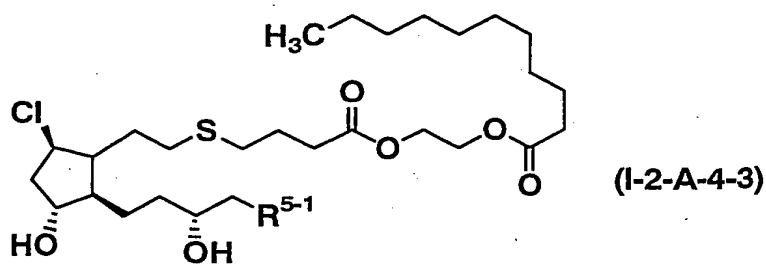
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 8.9



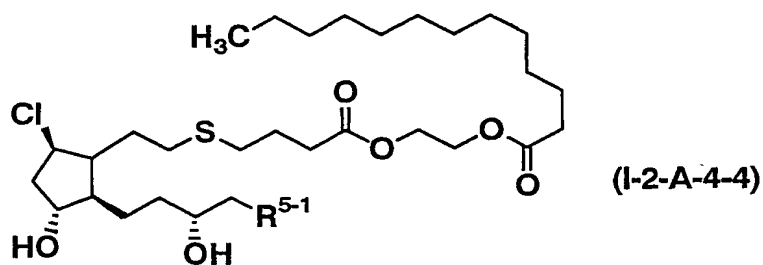
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 9 0



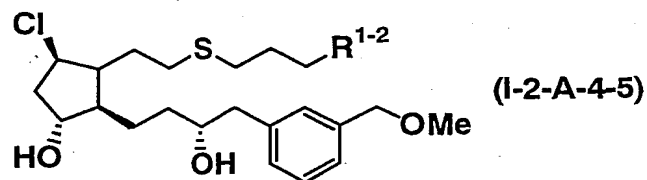
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 9.1



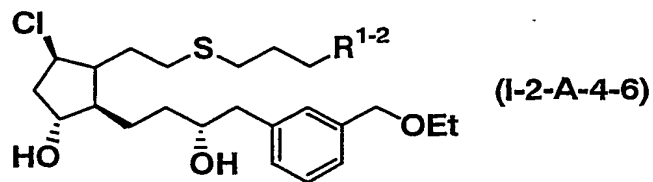
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 9 2



No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

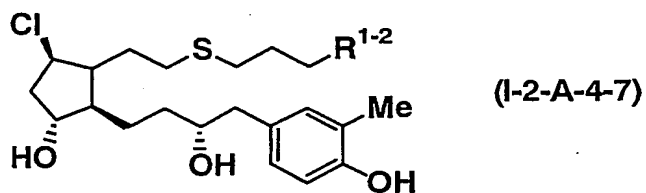
表 9 3



No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

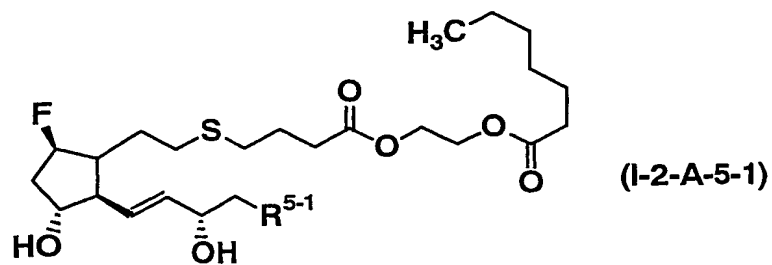


表 9 4



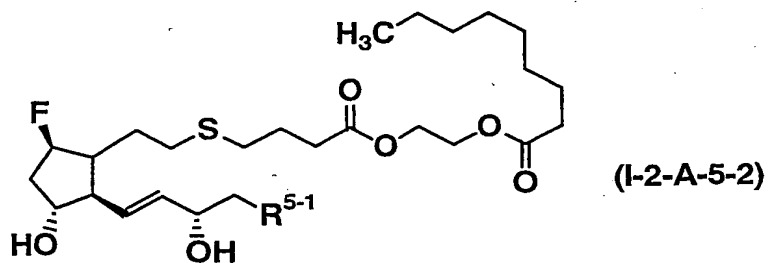
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 9 5



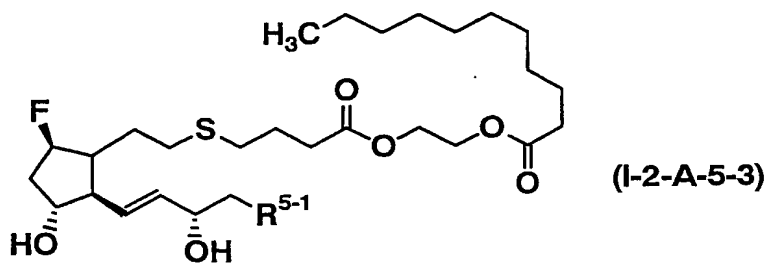
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 9.6



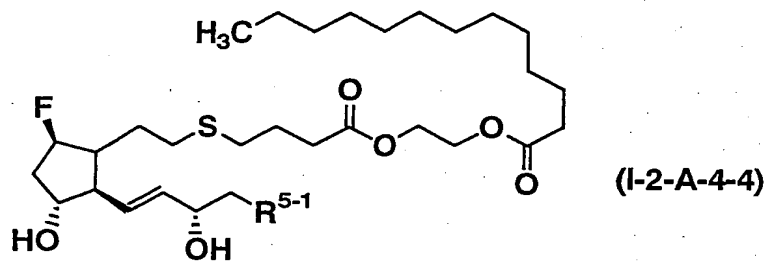
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 9 7



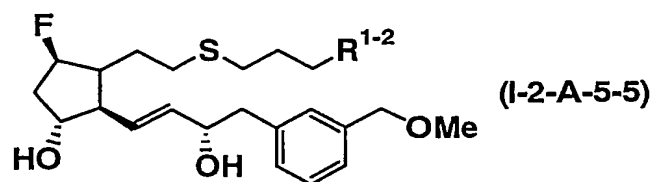
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 9 8



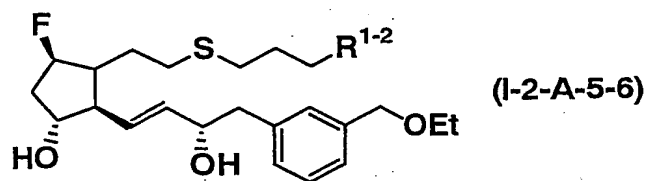
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 9 9



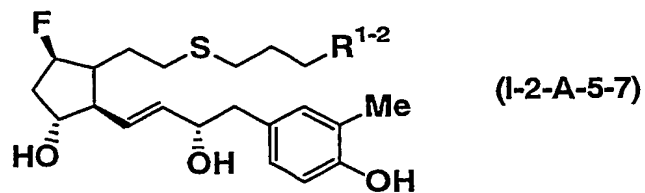
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 100



No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

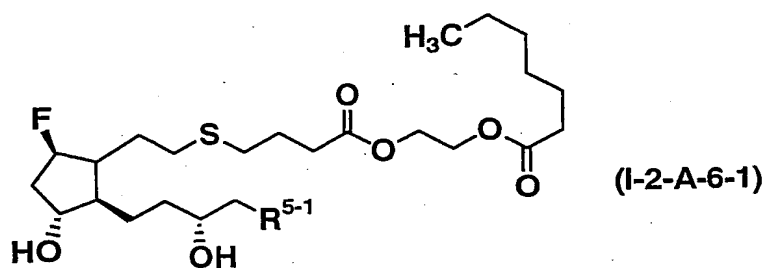
表 101



No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

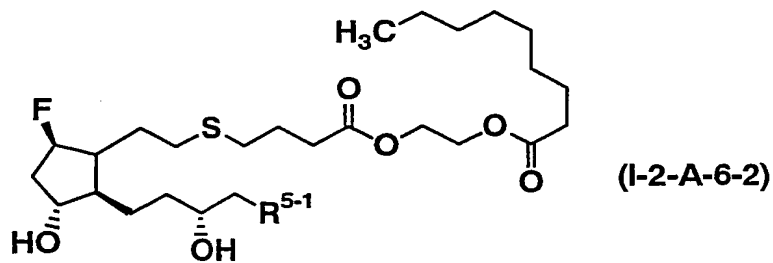


表102



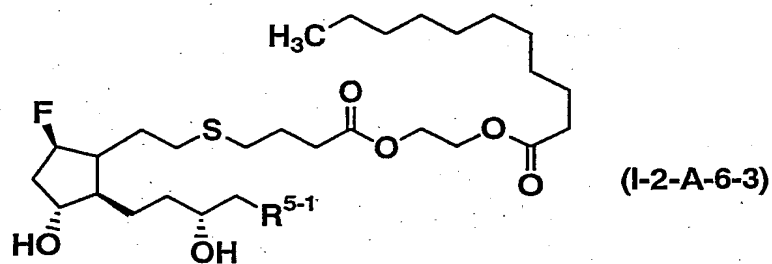
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 103



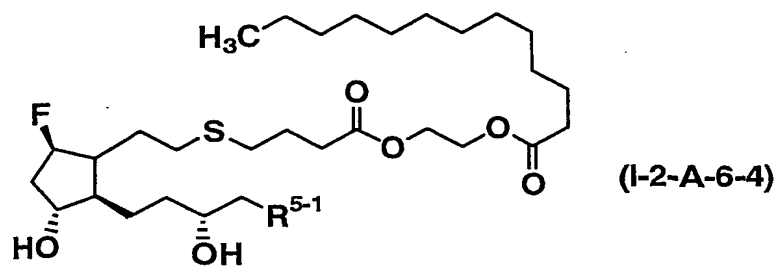
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表104



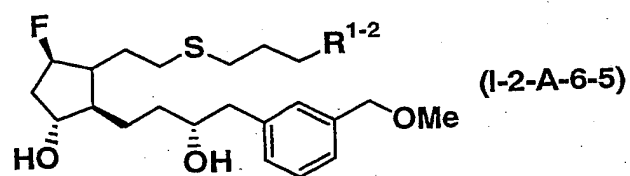
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 105



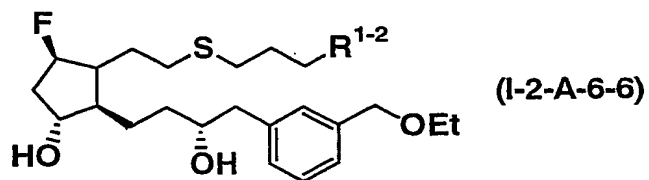
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表106



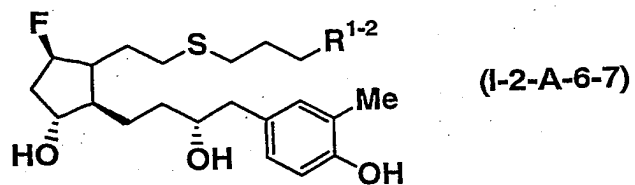
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 107



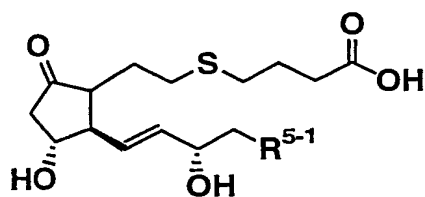
No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表108



No.	R <sup>1-2</sup>	No.	R <sup>1-2</sup>
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8			

表 109

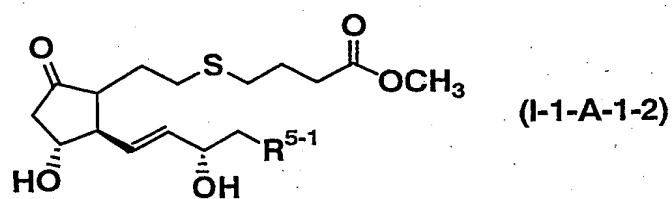


(I-1-A-1-1)

No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

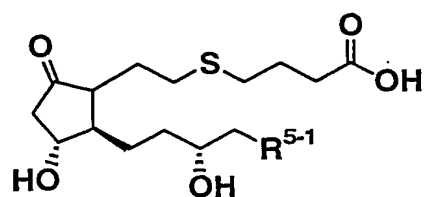


表110



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

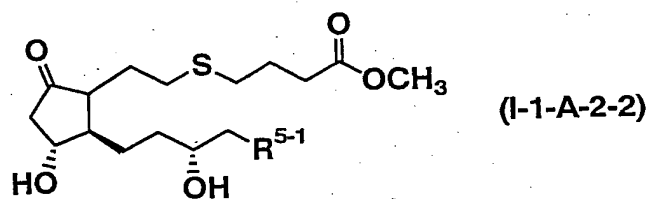
表 111



(I-1-A-2-1)

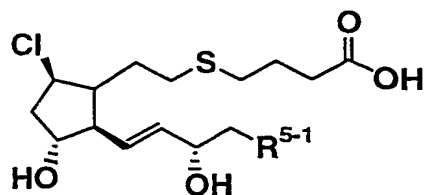
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 112



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

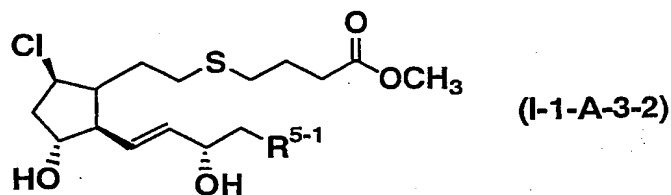
表 1.1.3



(I-1-A-3-1)

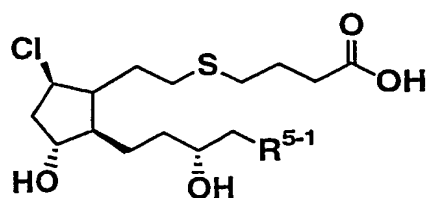
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表114



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

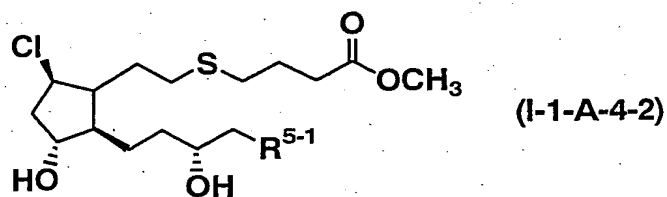
表 115



(I-1-A-4-1)

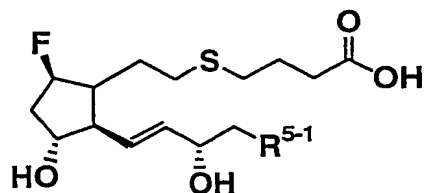
No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 116



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 117

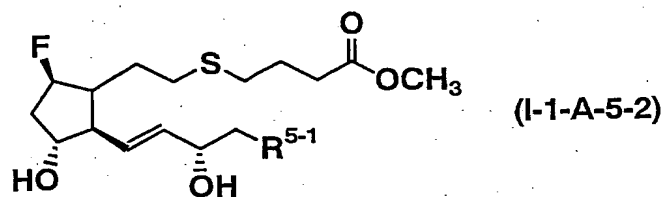


(I-1-A-5-1)

No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

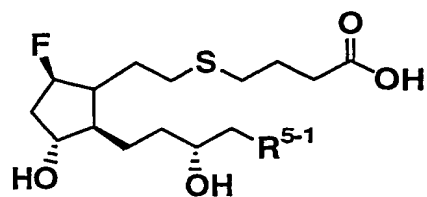


表 118



No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

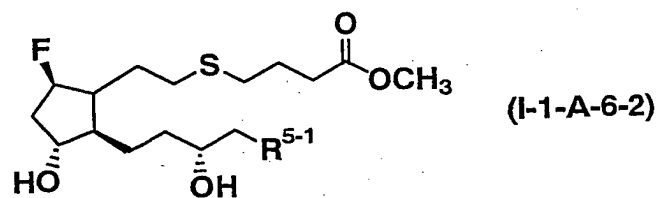
表 119



(I-1-A-6-1)

No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

表 120

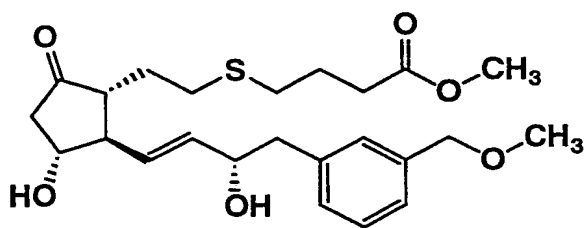


No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>	No.	R <sup>5-1</sup>
1		11		21	
2		12		22	
3		13		23	
4		14		24	
5		15		25	
6		16		26	
7		17		27	
8		18		28	
9		19		29	
10		20		30	

一般式 (I-1) で示される化合物のうち、より好ましい化合物は、WO00/03980 号の実施例に記載された化合物であり、特に好ましくは、以下の化合物 (1) ~ (8) の化合物である。

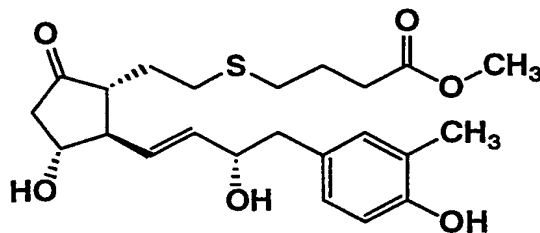
化合物 (1)

- 5 (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル



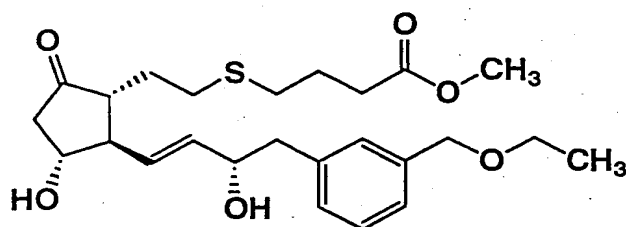
化合物 (2)

- 10 (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル



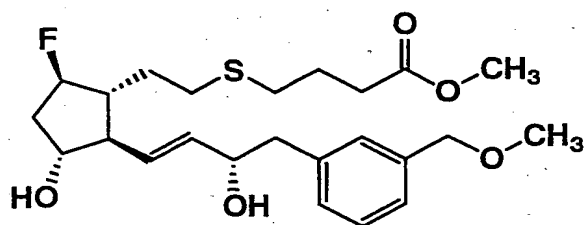
化合物 (3)

- 15 (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル



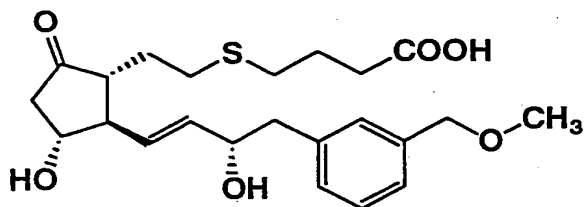
## 化合物 (4)

(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-フルオロ-11, 15-ジヒドロ  
キシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-  
5 テトラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル



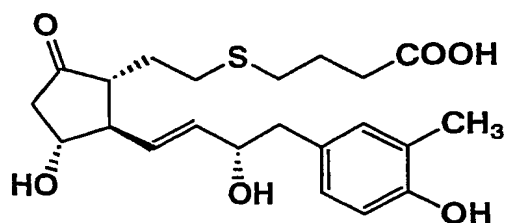
## 化合物 (5)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ  
10 ル-5-チアプロスト-13-エン酸



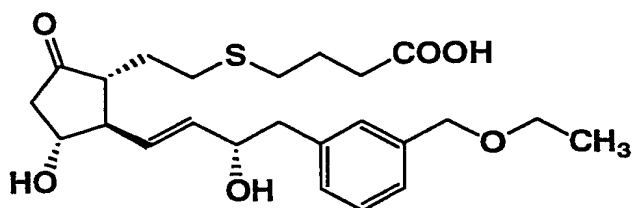
## 化合物 (6)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-  
15 テトラノル-5-チアプロスト-13-エン酸



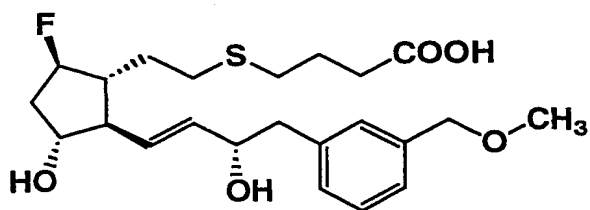
## 化合物(7)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸



## 化合物(8)

(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-フルオロ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸

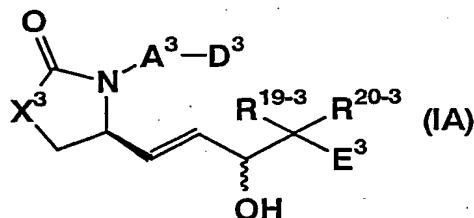


## [本発明化合物の製造方法]

本発明化合物のうち、一般式(I-1)で示される化合物は、WO00/03980号に記載された方法で製造することができる。

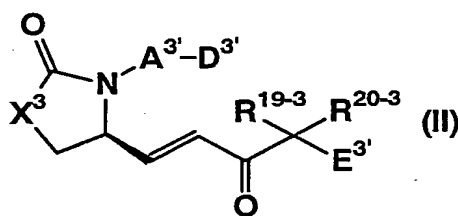
15 本発明化合物のうち、一般式(I-3)で示される化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造することができる。

1) 一般式 (I-3) で示される化合物のうち、 $T^3$  が酸素原子を表わし、かつ 13-14 位が二重結合を表わす化合物、すなわち、一般式 (IA)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)



(式中、 $A^{3'}$ 、 $D^{3'}$  および  $E^{3'}$  は  $A^3$ 、 $D^3$  および  $E^3$  と同じ意味を表わすが、 $A^{3'}$ 、 $D^{3'}$  および  $E^{3'}$  によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

上記還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、ジオキサン等) 中、還元剤 (水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体、水素化ホウ素ジメチルスルフィド錯体、ジボラン等) および不斉誘起剤 ((R)-2-メチルーCBS-オキサザボロリジン、(S)-2-メチルーCBS-オキサザボロリジン等) の存在下、 $-20 \sim 50^\circ\text{C}$  で反応させることにより行なうこ

とができる。

保護基の脱保護反応は以下の方法によって行なうことができる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはホルミル基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- 5 (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いる脱保護反応、
- 10 (6) 有機金属を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属
- 15 の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

- (2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、
- 20 トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃の温度で行なわれる。

- (3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、
- 25 アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（ア





また、カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル (Bn) 基、フェニル基等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、*p*-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

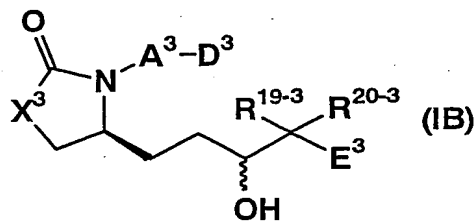
ホルミル基の保護基としては、例えば、アセタール (ジメチルアセタール等) 基等が挙げられる。

カルボキシル基、水酸基、アミノ基、またはホルミル基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd edition, Wiley, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

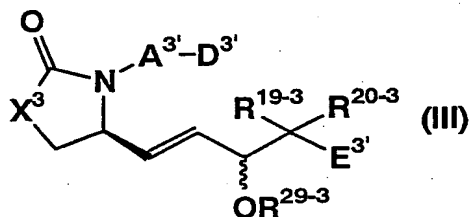
2) 一般式 (I-3) で示される化合物のうち、 $T^3$  が酸素原子を表わし、か

つ 1 3 - 1 4 位が一重結合を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

5 一般式 (IB) で示される化合物は、一般式 (III)

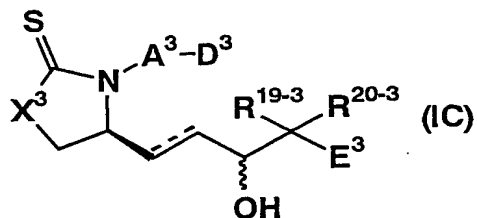


(式中、R<sup>29-3</sup>は水素原子、または水酸基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を水素付加反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

10 水素付加反応は公知であり、例えば、溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (アセトニトリル等)、アミド系 (ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。

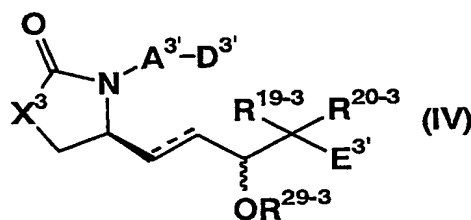
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

3) 一般式 (I-3) で示される化合物のうち、 $T^3$ が硫黄原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (IC)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (IV)

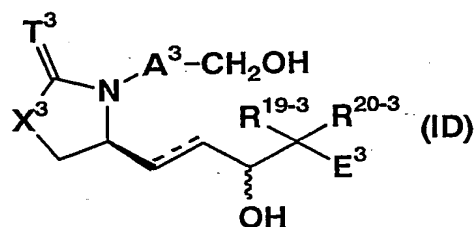


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、チオアミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

チオアミド化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（トルエン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、チオン化剤（ローソン試薬（2, 4-ビス（4-メトキシフェニル）-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド）、五酸化ニリン等）の存在下、0～150℃で反応させることにより行なうことができる。

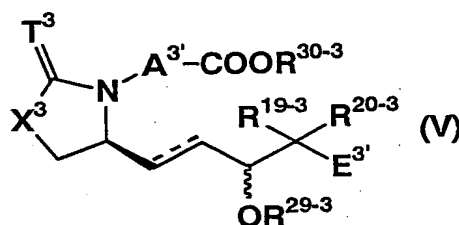
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

4) 一般式 (I-3) で示される化合物のうち、 $D^3$ が $-CH_2OH$ 基を表わす化合物、すなわち、一般式 (ID)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (ID) で示される化合物は、一般式 (V)



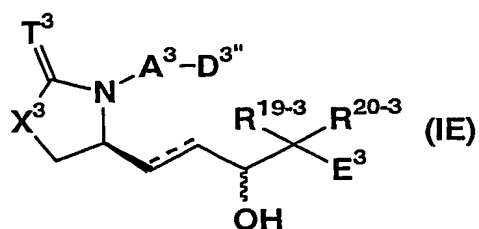
5

(式中、R<sup>30-3</sup>はC 1～10アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を還元反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

10 上記還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等）中またはその水溶液中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）の存在下、0～70℃で反応させることにより行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

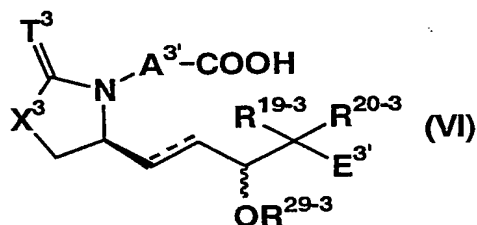
15 5) 一般式 (I-3) で示される化合物のうち、D³が-CONR<sup>3-3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4-3</sup>基、-CONR<sup>6-3</sup>R<sup>7-3</sup>基、-CONR<sup>6-3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8-3</sup>基、または-CO-(NH-アミノ酸残基-CO)<sub>m-3</sub>-OH基を表わす化合物、すなわち、一般式 (IE)



(式中、D<sup>3''</sup>は $-\text{CONR}^{3-3}\text{SO}_2\text{R}^{4-3}$ 基、 $-\text{CONR}^{6-3}\text{R}^{7-3}$ 基、 $-\text{CONR}^{6-3}\text{SO}_2\text{R}^{8-3}$ 基、または $-\text{CO}-\text{(NH-アミノ酸残基-CO)}_{m-3}-\text{OH}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物

5 物は、以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IE) で示される化合物は、一般式 (VI)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、  
一般式 (VII-1)

10



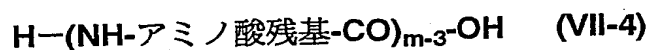
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式 (VII-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、また  
15 一般式 (VII-3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式 (VII-4)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式 (VII-4) で示される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をアミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- 10 (1) 酸ハライドを用いる方法、  
(2) 混合酸無水物を用いる方法、  
(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロ  
15 ロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中  
または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロラ  
イド等) と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (ピ  
リジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、  
ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、アミンと不活性有機溶媒 (クロ  
20 ロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、  
 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒 (ジ  
オキサン、テトラヒドロフラン等) 中、アルカリ水溶液 (重曹水または水酸化  
化ナトリウム溶液等) を用いて、酸ハライドと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させること  
により行なうこともできる。

25 (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (ク

クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、塩基 (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、酸ハ  
ライド (ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、  
5 または酸誘導体 (クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と、0~4  
0℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒 (クロロホルム、ジクロ  
ロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、アミンと0~4  
0℃で反応させることにより行なわれる。

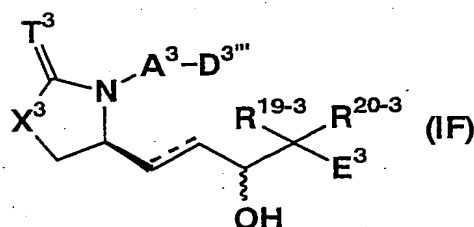
(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒  
10 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエー  
テル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、塩基 (ピリジン、トリエ  
チルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下また  
は非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、  
1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (E  
15 DC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-  
メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-  
propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシ  
ベンゾトリアゾール (HOBt) または1-メタンスルホニルオキシベンゾ  
トリアゾールを用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行  
20 なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アル  
ゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

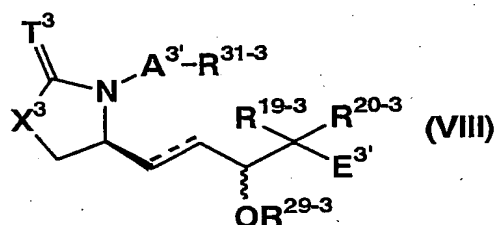
6) 一般式 (I-3) で示される本発明化合物のうち、 $D^3$  が  $-O-(CO-$   
25 アミノ酸残基  $-NH)_{m-3}-H$  基または  $-OCO-R^{10-3}$  基を表わす化合物、す  
なわち、一般式 (IF)



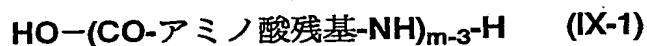


(式中、 $D^{3'''}$ は $-O-(CO-アミノ酸残基-NH)_{m-3}-H$ 基または $-O-CO-R^{10-3}$ 基を表わし、その他記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

5 一般式 (IF) で示される化合物は、一般式 (VIII)



(式中、 $R^{31-3}$ は $-OH$ 基、または $-CH_2OH$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (IX-1)



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式 (IX-1) で示される化合物に含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物、または一般式 (IX-2)



15 (式中、 $R^{10-3}$ は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

エステル化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

5 これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、10 トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アルコールと不活性有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（重曹水または15 水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、酸ハライドと $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、20 ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アルコールと25  $0\sim40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

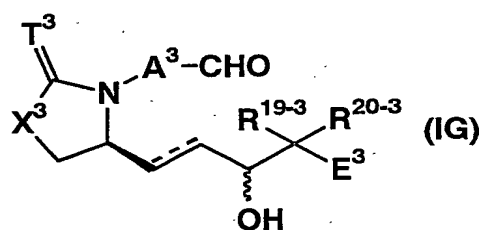
(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機

溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下または非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA）等）を用い、1-ヒドロキシベンズotリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら（1）、（2）および（3）の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

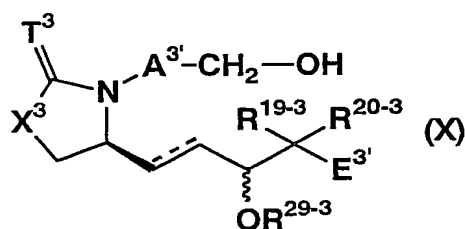
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

7) 一般式（I-3）で示される本発明化合物のうち、D<sup>3</sup>がホルミル基を表わす化合物、すなわち一般式（IG）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式（IG）で示される化合物は、一般式（X）



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酸化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

5 この酸化反応は公知であり、例えば

- (1) スワン酸化 (Swern oxidation) を用いる方法、
- (2) デスーマーチン試薬 (Dess-Martin Reagent) を用いる方法、
- (3) テンボ (TEMPO) 試薬を用いる方法

等が挙げられる。

10 これらの方法を具体的に説明すると、

(1) スワン酸化を用いる方法は、例えば、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン等) 中、オキサリルクロライドとジメチルスルホキシドを $-78^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた溶液にアルコール化合物を反応させ、さらに三級アミン (トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、ジアザビスクロ [5.4.0] ウンデセ-7-エン等) と $-78 \sim 20^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

(2) デスーマーチン試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、t-ブチルアルコール等) 中、デスーマーチン試薬 (1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン) の存在下、塩基 (ピリジン等) の存在下または非存在下、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

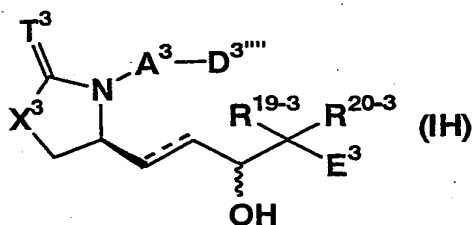
(3) テンボ試薬を用いる方法は、例えば、有機溶媒 (クロロホルム、ジ

クロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、酢酸エチル、水等) 中またはそれらの混合溶媒中、テンボ試薬 (2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ, フリーラジカル) および再酸化剤 (過酸化水素水、次亜塩素酸ナトリウム、3-クロロ過安息香酸、ヨードベンゼンジアセテート、ポタシウムパーオキシモノスルフェート (オキシソソ; 商品名) 等) の存在下、四級アンモニウム塩 (テトラブチルアンモニウムクロライド、テトラブチルアンモニウムブロミド等) の存在下または非存在下、無機塩 (臭化ナトリウム、臭化カリウム等) の存在下または非存在下、無機塩基 (炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等) の存在下または非存在下、20  
0 ~ 60 °C で反応させることにより行なわれる。

酸化反応としては、上記した以外にも容易にかつ選択的にアルコールをケトンへ酸化できるものであれば特に限定されない。例えば、ジョーンズ酸化、PCC (Pyridinium chlorochromate; 塩化クロム酸ピリジニウム) による酸化、三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いる酸化または「Comprehensive Organic  
15 Transformations」 (Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989) page 604-614) に記載されたものが用いられる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

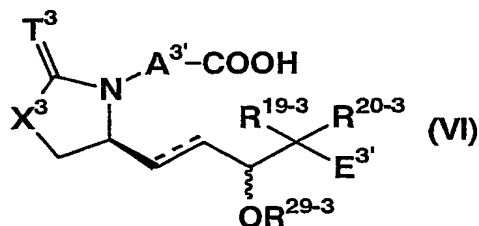
8) 一般式 (I-3) で示される本発明化合物のうち、 $D^{3''''}$  が  $-COOR^{2-3}$  基、 $-COOR^{9-3}$  基、または  $-COO-Z^{1-3}-Z^{2-3}-Z^{3-3}$  基を表わす化合物、すなわち一般式 (IH)



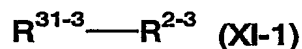
(式中、 $D^{3''''}$  は  $-COOR^{2-3}$  基、 $-COOR^{9-3}$  基、または  $-COO-Z^{1-3}-Z^{2-3}-Z^{3-3}$  基)

—Z<sup>2-3</sup>—Z<sup>3-3</sup>基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IH) で示される化合物は、一般式 (VI)

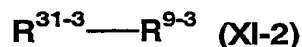


- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、  
一般式 (XI-1)

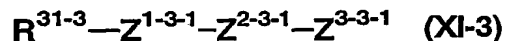


(式中、R<sup>31-3</sup>は水酸基またはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式 (XI-2)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式 (XI-3)



- 15 (式中、Z<sup>1-3-1</sup>、Z<sup>2-3-1</sup>およびZ<sup>3-3-1</sup>はZ<sup>1-3</sup>、Z<sup>2-3</sup>およびZ<sup>3-3</sup>とそれぞれ同じ意味を表わすが、Z<sup>1-3-1</sup>—Z<sup>2-3-1</sup>—Z<sup>3-3-1</sup>基によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、またはホルミル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

一般式 (XI-1) (XI-2) および (XI-3) において、 $R^{31-3}$  が水酸基を表わす場合のエステル化反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式 (XI-1) (XI-2) および (XI-3) において、 $R^{31-3}$  がハロゲン原子を表わす場合のエステル化反応は、例えば、有機溶媒（ジメチルホルム  
5 アミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルアセトアミド等）中、塩基（炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）の存在下、 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なうことができる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 10 9) 一般式 (I-3) で示される化合物のうち、 $E^3$  の置換基がアミノ基である化合物は、ニトロ基の還元反応に付すことにより製造することもできる。

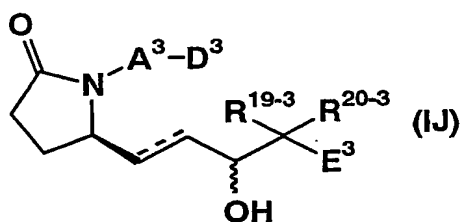
ニトロ基の還元反応は公知であり、例えば加水素分解反応および有機金属を用いる還元反応によって行なわれる。

- 15 加水素分解反応は公知であり、加水素分解による脱保護反応は、例えば不活性溶媒 [エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸  
20 エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等] 中、水素化触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等）の存在下、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等）または有機酸（例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ  
25 酢酸、ギ酸等）の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$  の温度で行なわれる。酸を用

いる場合には、その塩を用いてもよい。

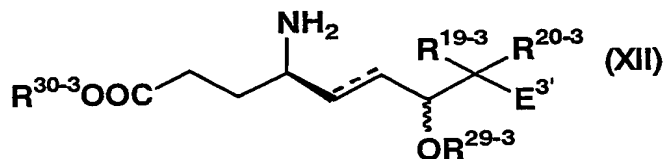
有機金属を用いる還元反応は公知であり、例えば水に混和する溶媒（エタノール、メタノール等）中、塩酸水溶液の存在下または非存在下、有機金属（亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ、塩化鉄等）を用いて、50～150℃の温度で行なわれる。

10) 一般式 (I-3) で示される化合物のうち、 $T^3$ が酸素原子を表わし、かつ $X^3$ が $-CH_2-$ 基を表わす化合物、すなわち一般式 (IJ)

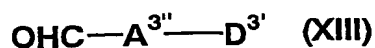


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によっても製造することができる。

一般式 (IJ) で示される化合物は、一般式 (XII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIII)



(式中、 $A^{3''}$ は $A^{1'-3}$ 、または $A^{2'-3}$ を表わし、

$A^{1'-3}$ は

1) 1～2個のC1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC1～7アルキレン基、



2) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～7  
アルケニレン基、または

3) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～7  
アルキニレン基を表わし、

5 A<sup>2'-3</sup>は-G<sup>1'-3</sup>-G<sup>2'-3</sup>-G<sup>3'-3</sup>-基を表わし、  
G<sup>1'-3</sup>は

1) 単結合、

2) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～3  
アルキレン基、

10 3) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～3  
アルケニレン基、または

4) 1～2個のC 1～4 アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～3  
アルキニレン基を表わし、

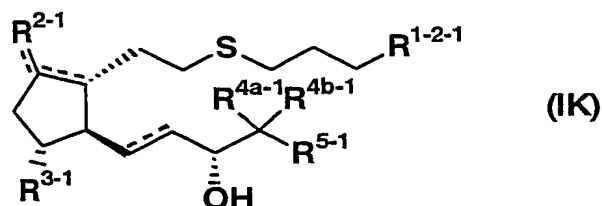
その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を還元的アミ  
15 ノ化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造す  
ることができる。

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（酢酸エチル、ジク  
ロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、  
酢酸およびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリアセトキシホウ素ナ  
20 トリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素  
化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等）の存在下、-15～  
100℃の温度で行なわれるか、または有機溶媒（酢酸エチル、ジクロロエ  
タン、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、酢酸およびこれらの混合  
物等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸  
25 化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、  
0～80℃の温度で行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

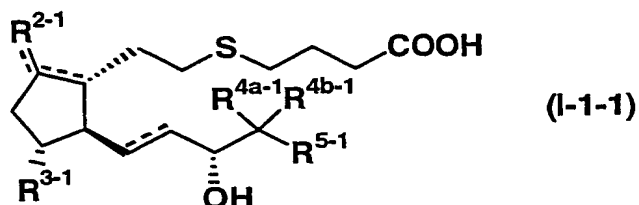
本発明化合物のうち、一般式 (I-2) で示される化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造することができる。

- 1) 一般式 (I-2) で示される化合物のうち、 $R^{1-2}$  が  $-\text{CO}- (\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_{m-2}-\text{OH}$  基を表わす化合物、すなわち一般式 (IK)



(式中、 $R^{1-2-1}$  は  $-\text{CO}- (\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_{m-2}-\text{OH}$  基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

- 10 一般式 (IK) で示される化合物は、一般式 (I-1) で示される化合物のうち、 $R^{1-1}$  がヒドロキシを表わす化合物、すなわち一般式 (I-1-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIV)

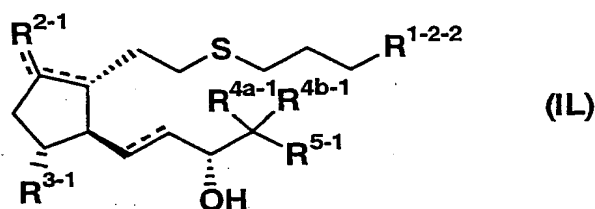
- 15  $\text{H}-(\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_{m-2}-\text{OH}$  (XIV)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わすが、一般式 (XIV) で示される化合物に含まれるに含まれるアミノ基、水酸基、またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物をア

ミド化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

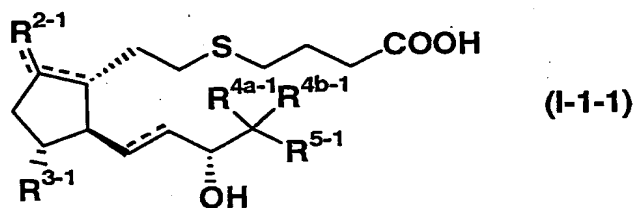
アミド化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

- 5 2) 一般式 (I-2) で示される本発明化合物のうち、 $R^{1-2}$  が  $-COO-Y^2$   $-R^{9-2}$  基、または  $-COO-Z^{1-2}-Z^{2-2}-Z^{3-2}$  基を表わす化合物、すなわち一般式 (IL)



- 10 (式中、 $R^{1-3-2}$  は  $-COO-Y^2-R^{9-2}$  基、または  $-COO-Z^{1-2}-Z^{2-2}-Z^{3-2}$  基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は以下に示す方法によって製造することができる。

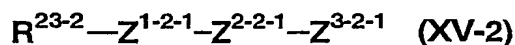
一般式 (IL) で示される化合物は、一般式 (I-1-1)



- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (XV-1)



(式中、 $R^{23-2}$  は水酸基またはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (XV-2)



(式中、 $Z^{1-2-1}$ 、 $Z^{2-2-1}$ および $Z^{3-2-1}$ は $Z^{1-2}$ 、 $Z^{2-2}$ および $Z^{3-2}$ とそれぞれ同じ意味を表わすが、 $Z^{1-2-1}-Z^{2-2-1}-Z^{3-2-1}$ 基によって表わされる基に含まれる水酸基、アミノ基、カルボキシ基、またはホルミル基は保護が  
5 必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をエステル化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

一般式 (XV-1) および (XV-2) において、 $R^{23-2}$ が水酸基を表わす場合のエステル化反応は前記と同様に行なうことができる。

10 一般式 (XV-1) および (XV-2) において、 $R^{23-2}$ がハロゲン原子を表わす場合のエステル化反応も、前記と同様に行なうことができる。

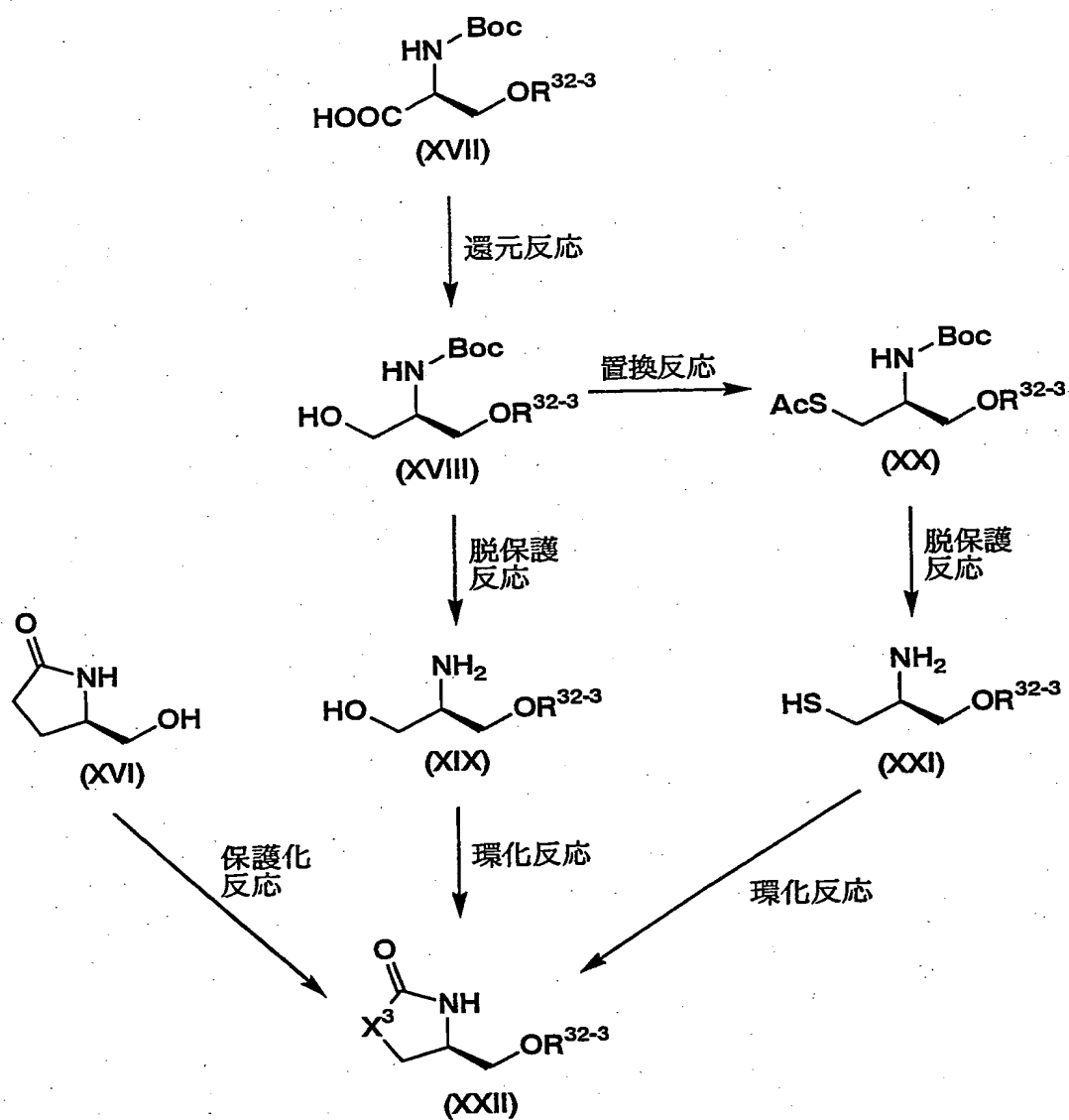
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

一般式 (II)、(VII-1)、(VII-2)、(VII-3)、(IX-1)、(IX-2)、(XI-1)、(XI-2)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV-1)  
15 および (XV-2) で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

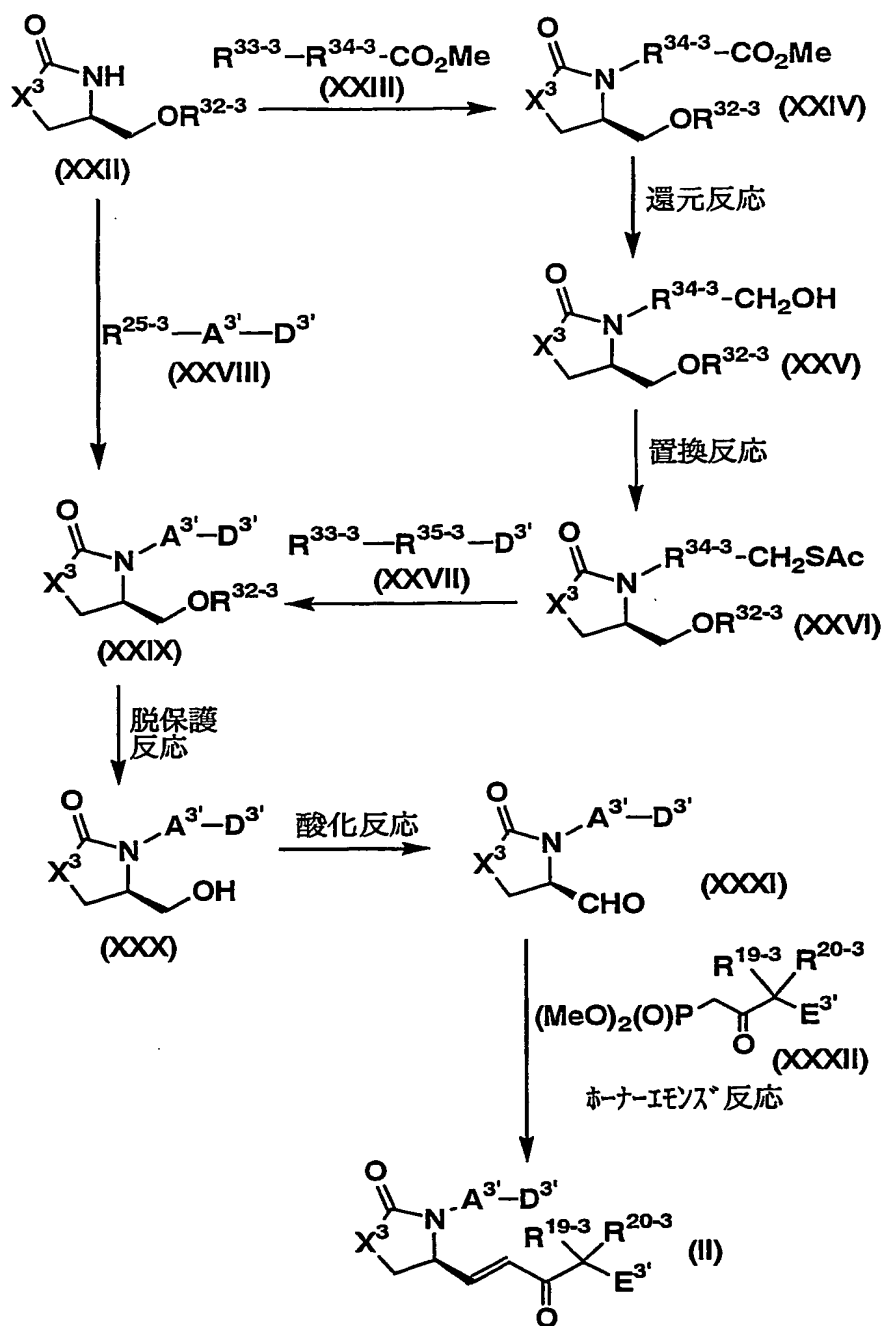
例えば、一般式 (II) および (XII) で示される化合物は以下の反応工程式 1、2、および 3 に示す方法により製造することができる。

反応工程式中、B o cはtertブトキシカルボニル基を表わし、 $R^{32-3}$ は水酸  
20 基の保護基を表わし、A cはアセチル基を表わし、 $R^{33-3}$ はハロゲン原子を表わし、 $R^{34-3}$ はC 1～3アルキレン基を表わし、 $R^{35-3}$ はC 1～4アルキレン基を表わし、 $R^{36-3}$ はアミノ基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

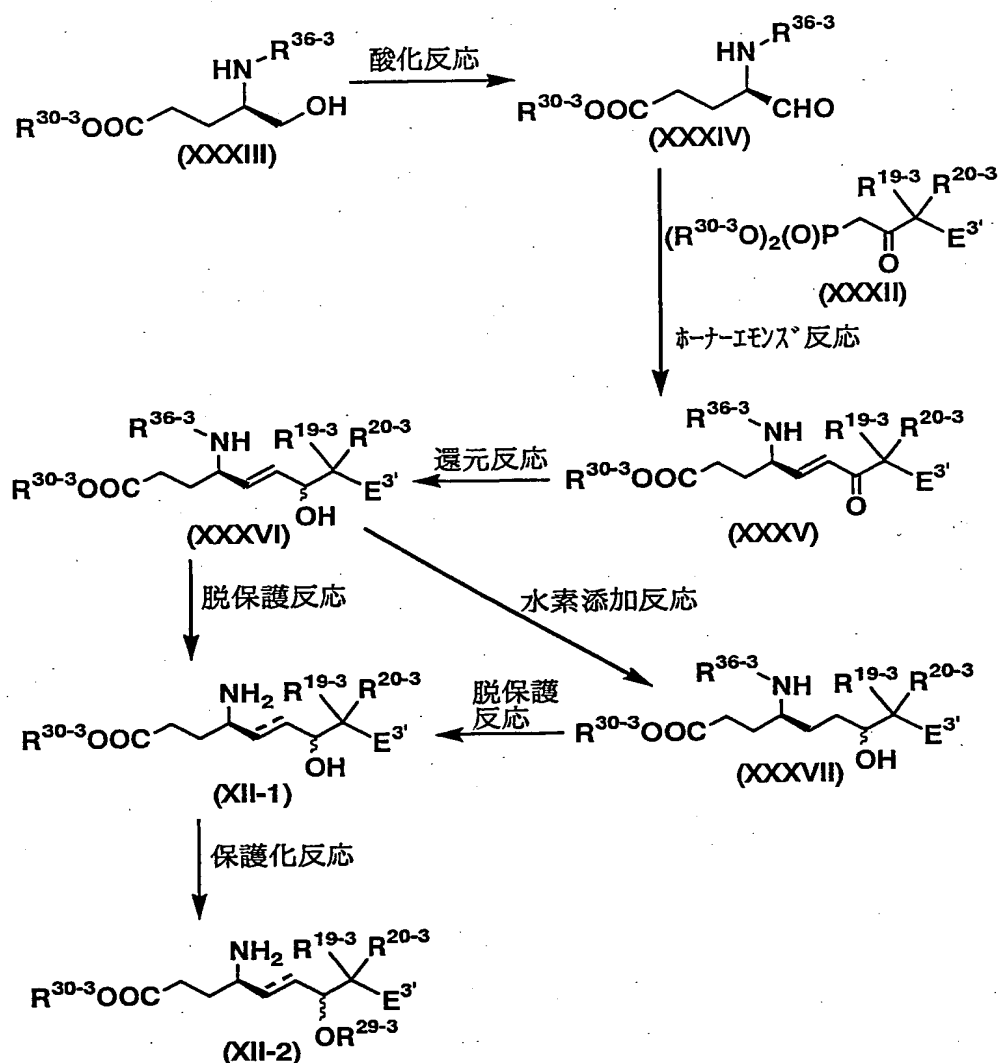
## 反應工程式 1



## 反応工程式 2



## 反応工程式 3



反応工程式 1、2、および 3 中、出発原料として用いる一般式 (XVI)、(XVII)、(XXIII)、(XXVII)、(XXVIII)、(XXXII) および (XXXIII) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

5 できる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いる高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することがで

きる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### 産業上の利用可能性

##### 5 [医薬品への適用]

一般式 (I-2) および (I-3) で示される本発明化合物は PGE 受容体サブタイプ  $EP_4$  に対し、特異的かつ強力に作用するため、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）、喘息、神経細胞死、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎（急性腎炎、慢性腎炎）、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられている。また、 $EP_4$  受容体は粘膜保護作用にも関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化管潰瘍や口内炎の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、 $EP_4$  受容体は発毛および育毛作用にも関係しており、禿頭症、脱毛症等の予防および／または治療にも有用であると考えられる。また、 $EP_4$  受容体は子宮頸管の熟化にも関与しているため、子宮頸管熟化（促進）剤としても有用であると考えられる。

さらに、 $EP_4$  受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、骨量低下疾患、例えば、

1) 原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、

2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺



機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リウマチ性骨粗鬆症等)、

- 3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損(歯槽骨欠損、  
5 下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等)、骨壊死等の骨疾患の予防および/または治療に有用であるばかりでなく、骨の手術後の骨形成(例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。

- 10 また、 $EP_4$ は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、 $EP_4$ 受容体に結合する化合物は睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

$EP_4$ に選択的に結合する化合物は、 $EP_1$ によると考えられる発痛、 $EP_3$ によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤であると考えられる。

- 15 また、一般式(I-3)で示される化合物の中には、 $EP_4$ 受容体に結合し、かつ、 $EP_2$ 受容体にも結合する化合物も含まれている。 $EP_2$ 受容体に結合する化合物は、免疫疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、神経細胞死、早産、流産、  
20 緑内障などの網膜神経障害、勃起不全、関節炎、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、ショック、腎炎、腎不全、循環器系疾患(高血圧、心筋虚血、慢性動脈閉塞症、振動病等)、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スチル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クロー  
25 ン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、骨疾患(骨折、再骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、骨軟化症、骨ページェット症、硬直性脊

椎炎、癌骨転移、変形性関節症およびそれらの類似疾患における骨・軟骨の破壊等)等の予防および/または治療に有用であると考えられている。さらに、骨の手術後の骨形成(例えば、骨折後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等  
5 の外科手術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等)の促進・治癒促進剤、骨移植代替療法、また、歯周疾患等における歯周組織の再生促進剤等として有用であると考えられる。

$EP_4$ および $EP_2$ 両受容体に結合する化合物では両受容体に関連する疾患  
10 における相加または相乗効果が期待できる。

一般式(I-1)、一般式(I-2)または一般式(I-3)で示される  
化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 1) その化合物の予防および/または治療効果の補完および/または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、  
および/または

15 3) その化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

一般式(I-1)、一般式(I-2)または一般式(I-3)で示される  
化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形  
態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。

20 この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与  
が含まれる。また、時間差による投与は、一般式(I-1)、一般式(I-  
2)または一般式(I-3)で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後  
に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式(I-1)、一般式(I-  
2)または一般式(I-3)で示される化合物を後に投与してもかまわず、  
25 それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

上記併用剤により、予防および/または治療効果を奏する疾患は特に限定

されず、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物の予防および/または治療効果を補完および/または増強する疾患であればよい。

- 例えば、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物の骨疾患に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、ビスホスホネート製剤、ビタミン D 製剤、カルシウム補助剤、エストロゲン製剤、カルシトニン製剤、イソフラボン系製剤、タンパク同化ステロイド剤、ビタミン K 製剤、カテプシン K 阻害剤、プロスタグランジン類、スタチン、副甲状腺ホルモン、成長因子等が挙げられる。

- 例えば、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物の慢性閉塞性肺疾患および/または喘息に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、ステロイド剤、 $\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン  $A_2$  受容体拮抗剤、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、キサンチン誘導体、抗コリン剤、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォールスコリン製剤、エラスターゼ阻害剤、メタロプロテアーゼ阻害剤、去痰薬、抗生物質等が挙げられる。

- 例えば、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物の関節炎または慢性関節リウマチに対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、メタロプロテアーゼ阻害剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤等が挙げられる。

- 例えば、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物の勃起不全に対する予防および/または治療効果の補完および/

び／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤等が挙げられる。

例えば、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物のショックに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、エラスターゼ阻害剤等が挙げられる。

例えば、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物の大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、一酸化窒素合成酵素阻害剤、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、エラスターゼ阻害剤、インターロイキン 8 拮抗剤等が挙げられる。

例えば、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物の急性腎炎および慢性腎炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬、トロンボキサン A<sub>2</sub> 受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、アンギオテンシン II 拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

例えば、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物の高血圧に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシン II 拮抗剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤、利尿剤等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤としては、例えば、ロリブラム、シロミラスト (商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、シロミラスト (BY-217)、シバムフィリン (BRL-61063)、アチゾラム (CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485 等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤としては、例えば、シルデナフィル等が挙げられる。

ビスホスホネート製剤としては、例えば、アレンドロネートナトリウム、クロドロネート二ナトリウム、パミドロネート二ナトリウム、エチドロネート二ナトリウム、イバンドロネート、インカドロネート二ナトリウム、ミノドロネート、オルパドロネート、リセドロネートナトリウム、チルドロネート、ゾレドロネート等が挙げられる。

カルシトニン製剤としては、例えば、カルシトニン、エルカトニン等が挙げられる。

10 プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

PG受容体としては、PGE受容体（EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>）、PGD受容体（DP）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）等が挙げられる。

15 ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、  
20 吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロ  
25 ピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒ

ドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニ  
5 ゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、  
10 ン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

$\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、  
15 ル、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、硫酸クロルブレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソブレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ビルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、  
20 塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R, R-フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319 等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、برانلカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、  
25 CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、ONO-4057 等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

- 5      メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ベミロラストカリウム等が挙げられる。

- 10     抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

- 15     キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシソフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート (UK-112166) 等が挙げられる。

- 20     サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト (商品名アイビーディ) 等が挙げられる。

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシソール、カルボシステイン、塩酸アンプロキシソール、塩酸アンプロキシソール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

- 25     成長因子としては、例えば、線維芽細胞成長因子 (FGF)、血管内皮成長因子 (VEGF)、肝細胞成長因子 (HGF)、インシュリン様成長因子

等が挙げられる。

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザビリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エビリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

利尿剤としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する



他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

- 一般式 (I-2) および (I-3) で示される本発明化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物  
5 と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、  
10 0.1 ng から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

- 15 一般式 (I-2) および (I-3) で示される本発明化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

- 20 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結  
25 晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（織

5 維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル  
10 ロースフタレート等)で被覆していてもよい、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつま  
10 たはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含むしていてもよい。

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリー  
15 ム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて調製され  
20 る。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(ミツロウ、鯨ロウ、セレスン等)、界面活性剤(ポリオキ  
25 シエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油

- (ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、
- 5 動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、
- 10 ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロ
- 15 パノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

- クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例え
- 20 ば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエ
- 25 チレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さら

に、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているもの

5 から選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止

15 剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

20

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を

25 含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤として

も構わない。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。

- 5 溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これ
- 10 らは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

- 15 これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩
- 20 衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無
- 25 菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して

使用することもできる。

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤、または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

5      これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

10      吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

15      吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

20      [局所への適用]

本発明の局所投与としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位へE P<sub>4</sub>アゴニストを局所的に供給できればよく、その投与方法に限定されない。例えば、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、軟膏剤等が挙げられる。

25      本発明の持続性製剤としては、疾患（特に、骨量低下疾患）の部位で、E P<sub>4</sub>アゴニストを持続的に供給できればよく、その製剤に限定されない。例え

ば、徐放性注射剤（例えば、マイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤等）、埋め込み製剤（例えば、フィルム製剤等）等が挙げられる。

本発明のマイクロカプセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノスフェア製剤とは、活性成分として一般式（I-1）、（I-2）または（I-3）で示される化合物、または一般式（I-1）、一般式（I-2）または一般式（I-3）で示される化合物と他の薬剤との併用剤を含有し、生体内分解性重合物との微粒子状の医薬組成物である。

本発明の生体内分解性重合物とは、脂肪酸エステル重合体またはその共重合体、ポリアクリル酸エステル類、ポリヒドロキシ酪酸類、ポリアルキレンオキサレート類、ポリオルソエステル、ポリカーボネートおよびポリアミノ酸類が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。脂肪酸エステル重合体またはその共重合体とは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸および乳酸-グリコール酸共重合体が挙げられ、これらは1種類またはそれ以上混合して使用することができる。その他に、ポリ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、ポリ $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、ポリトリメチレンオキサート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネート、ポリ $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸およびポリ-L-アラニンの1種類またはそれ以上混合も使用することができる。好ましくは、ポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸-グリコール酸共重合体であり、より好ましくは、乳酸-グリコール酸共重合体である。

本発明に使用されるこれらの生体内分解性高分子重合物の平均分子量は約2,000 ないし約800,000 のものが好ましく、より好ましくは約5,000 ないし約200,000 である。例えば、ポリ乳酸において、その重量平均分子量は約5,000 から約100,000 のものが好ましい。さらに好ましくは約6,000 から約50,000 である。ポリ乳酸は、自体公知の製造方法に従って合成できる。乳酸-グリコ

ール酸共重合物においては、その乳酸とグリコール酸との組成比は約 100 / 0 から約 50 / 50 (w/w) が好ましく、特に約 90 / 10 から 50 / 50 (w/w) が好ましい。乳酸-グリコール酸共重合物の重量平均分子量は約 5,000 から約 100,000 が好ましい。さらに好ましくは約 10,000 から 80,000 である。

5 乳酸-グリコール酸共重合物は、自体公知の製造方法に従って合成できる。

本明細書中、重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) で測定したポリスチレン換算の分子量をいう。

前記した生体内分解性高分子重合物は、本発明の目的が達成される限り、一般式 (I-1)、(I-2) および (I-3) 化合物の薬理活性の強さと、  
10 目的とする薬物放出によって変えることができ、例えば当該生理活性物質に対して約 0.2 ないし 10,000 倍 (重量比) の量で用いられ、好ましくは約 1 ないし 1,000 倍 (重量比)、さらに好ましくは約 1 ないし 100 倍 (重量比) の量で用いるのがよい。

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えば  
15 水中乾燥法 (例えば、o/w 法、w/o/w 法等)、相分離法、噴霧乾燥法、超臨界流体による造粒法あるいはこれらに準ずる方法などが挙げられる。

以下に、水中乾燥法 (o/w 法) と噴霧乾燥法について、具体的な製造方法を記述する。

(1) 水中乾燥法 (o/w 法) 本方法においては、まず生体内分解性重合物の有機溶媒溶液を作製する。本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、  
20 ナノスフェアの製造の際に使用する有機溶媒は、沸点が 120℃以下であることが好ましい。該有機溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素 (例、ジクロロメタン、クロロホルム等)、脂肪族エステル (例、酢酸エチル等)、エーテル類、芳香族炭化水素、ケトン類 (アセトン等) 等が挙げられる。こ  
25 れらは 2 種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。有機溶媒は、好ましくはジクロロメタン、アセトニトリルである。有機溶媒は、好ましくはジクロ



ロメタンである。生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性重合物の分子量、有機溶媒の種類などによって異なるが、一般的には約 0.01～約 80 % (v/w) から選ばれる。好ましくは約 0.1～約 70 % (v/w)、さらに好ましくは約 1～約 60 % (v/w) である。

- 5      このようにして得られた生体内分解性重合物の有機溶媒溶液中に、一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) 化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を、添加し溶解させる。この一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) で示される化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤との併用剤の添加量は、薬物の種類、骨形成における作用機作および効果の持続時間等により異なるが、生体内分解性高分子重合物の有機溶媒溶液中の濃度として、約 0.001 %～約 90 % (w/w)、好ましくは約 0.01 %～約 80 % (w/w)、さらに好ましくは約 0.3～30 % (w/w) である。
- 10      次いで、このようにして調製された有機溶媒溶液をさらに水相中に加えて、攪拌機、乳化機などを用いて o/w エマルジョンを形成させる。この際の水相体積は一般的には油相体積の約 1 倍～約 10,000 倍から選ばれる。さらに好ましくは、約 2 倍～約 5,000 倍から選ばれる。特に好ましくは、約 5 倍～約 2,000 倍から選ばれる。前記外相の水相中に乳化剤を加えてもよい。乳化剤は、一般的に安定な o/w エマルジョンを形成できるものであれば何れでもよい。乳化剤としては、例えばアニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられる。これらは適宜組み合わせ使用してもよい。外水相中の乳化剤の濃度は、
- 20      好ましくは約 0.001 %～約 20 % (w/w) である。さらに好ましくは約 0.01 %～約 10 % (w/w)、特に好ましくは約 0.05 %～約 5 % (w/w) である。

油相の溶媒の蒸発には、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、攪拌機、あるいはマグネチックスターラー等で攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧して行なうか、ロータリーエバポレーターなどを用いて、真空度を調節しながら行なう。このようにして得られたマイクロスフェアは遠心分離法あるいはろ過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) で示される化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤の併用剤、乳化剤などを、例えば界面活性剤溶液またはアルコール等で数回繰り返し洗浄した後、再び、蒸留水または賦形剤（マンニトール、ソルビトール、ラクトース等）を含有した分散媒などに分散して凍結乾燥する。前記した o/w 法においては、一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) で示される化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を生体内分解性重合物の有機溶媒、溶液中に分散させる方法、すなわち s/o/w 法によりマイクロスフェアを製造してもよい。

(2) 噴霧乾燥法によりマイクロスフェアを製造する場合には、生体内分解性重合物と一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) で示される化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を溶解した有機溶媒またはエマルジョンを、ノズルを用いてスプレードライヤー装置（噴霧乾燥機）の乾燥室内へ噴霧し、きわめて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒または水を揮発させマイクロスフェアを調製する。ノズルとしては、二液体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。このとき、所望により、o/w エマルジョンの噴霧と同時にマイクロスフェアの凝集防止を目的として、有機溶媒または凝集防止剤（マンニトール、ラクトース、ゼラチン等）の水溶液を別ノズルより噴霧することも有効である。このようにして得られたマイクロスフェアは、

必要があれば加温し、減圧化でマイクロスフェア中の水分及び溶媒の除去をより完全に行なう。

フィルム製剤とは、前記の生体内分解性重合物と一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) で示される化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を有機溶媒に溶解した後、蒸留乾固し、フィルム状としたものまたは生体内分解性重合物と一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) で示される化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を適当な溶剤に溶かした後、増粒剤（セルロース類、ポリカーボネート類等）を加えて、ゲル化したもの等がある。

本発明のマイクロスフェア、マイクロカプセル、ナノスフェアは、例えばそのまま、あるいは球状、棒状、針状、ペレット状、フィルム状、クリーム状の医薬組成物を原料物質として種々の剤型に製剤化することもできる。

また、この製剤を用いて、局所投与用の非経口剤（例、筋肉内、皮下、臓器、関節部位などへの注射剤、埋め込み剤、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤、軟膏剤等）などとして投与することもできる。例えば、マイクロスフェアを注射剤とするには、マイクロスフェアを分散剤、保存剤、等張化剤、緩衝剤、pH調整剤等と共に水性懸濁剤とすることにより実用的な注射用製剤が得られる。また、植物油あるいはこれにレシチンなどのリン脂質を混合したもの、あるいは中鎖脂肪酸トリグリセリド（例、ミグリオール 812等）と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる注射剤とする。

マイクロスフェアの粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば平均粒子径として約0.1～約300 $\mu\text{m}$ の範囲が挙げられる。好ましくは、約1～150 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは、約2～100 $\mu\text{m}$ の範囲の粒子径である。本発明の医薬組成物は、前記のように懸濁液であることが好ましい。本発明の医薬組成物

は微粒子状であることが好ましい。なぜならば該医薬組成物は、通常の皮下あるいは筋肉内注射に使用される注射針を通して投与される方が、患者に対し過度の苦痛を与えることがないからである。本発明の医薬組成物は特に注射剤であることが好ましい。マイクロスフェアを無菌製剤にするには、製造  
5 全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

本発明の医薬組成物は、一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) で示される化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤との併用剤の作用が徐放性を有し、  
10 生体内分解性重合物の種類、配合量などによりその徐放期間は異なるが、通常1週から3カ月の徐放期間を有するので、骨低下疾患等に用いることができる。これらの中で特に骨折患者の場合、患部を固定しギブスなどで覆うことが多いため、頻回投与を避け1回の投与で持続的に治癒促進することが望まれるため、本発明の医薬組成物は特に有効である。

15 本発明の医薬組成物の投与量は、一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) で示される化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の薬剤との併用剤の種類と含量、剤型、薬物放出の持続時間、投与対象動物などにより異なるが、一般式 (I-1)、(I-2) または (I-3) で示される化合物、または一般式 (I-1)、一般式 (I-2) または一般式 (I-3) で示される化合物と他の  
20 薬剤との併用剤の有効量であればよい。例えばマイクロスフェアとして骨折部位に使用する場合、1回当りの投与量として、成人 (体重 50 kg) 当たり、有効成分として約 0.001mg から 500 mg。好ましくは約 0.01mg から 50 mg を1週間ないし3カ月に1回投与すればよい。

25 発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わ

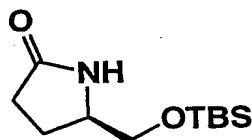
5 す。

NMRの箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示し、特に断わらなければ、 $\text{CDCl}_3$ を使用した。

なお、TBSはt-ブチルジメチルシリル基を表わし、THPはテトラヒドロピラン-2-イル基を表わし、Bocはt-ブトキシカルボニル基を表わし、Meはメチル基を表わし、Etはエチル基を表わし、Acはアセチル基を表わし、Buはブチル基を表わし、Msはメシル基を表わし、TMSはトリメチルシリル基を表わす。

#### 参考例1

15 (5R)-5-t-ブチルジメチルシリルオキシメチルピロリジン-2-オン

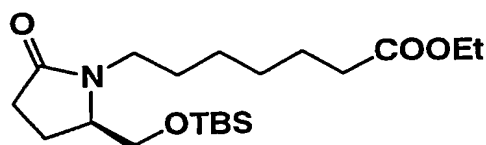


アルゴン雰囲気下、(5R)-5-ヒドロキシメチルピロリジン-2-オン (10 g) とイミダゾール (8.8 g) の無水ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、t-ブチルジメチルシリルクロライド (15.6 g) の無水ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を室温に加え、5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒で希釈した。希釈液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (21.41 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (酢酸エチル)。

### 参考例 2

9-オキソ-13- $\epsilon$ -ブチルジメチルシリルオキシ-14, 15, 16,  
5 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-8-アザプロスタン酸・エチルエス  
テル

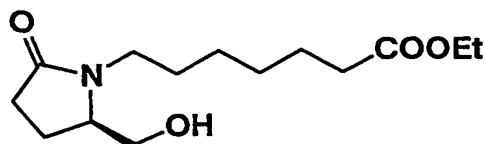


アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (3.42 g ; 63.1% in oil) の無水テト  
ラヒドロフラン (90 mL) 懸濁液に、参考例 1 で製造した化合物 (20.8 g)  
10 の無水テトラヒドロフラン (90 mL) 溶液を室温で滴下した。滴下終了後、  
反応液にジメチルホルムアミド (180 mL) を加え、50°C で 45 分間攪  
拌した。反応液に 7-ブロモヘプタン酸・エチルエステル (22.4 g) のジメチ  
ルホルムアミド (20 mL) 溶液を滴下し、4 時間攪拌した。反応懸濁液を  
冷却後、酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒で希釈し、0.5N 塩酸、水およ  
15 び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮するこ  
とにより、下記物性値を有する標題化合物 (34.9 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1)。

### 参考例 3

20 9-オキソ-13-ヒドロキシ-14, 15, 16, 17, 18, 19, 2  
0-ヘプタノル-8-アザプロスタン酸・エチルエステル



参考例 2 で製造した化合物 (34.9 g) のエタノール (43 mL) 溶液に、p-  
 トルエンスルホン酸 (2.96 g) を加え、50 °C で一晚撹拌した。反応溶液を  
 室温に冷却後、反応液にトリエチルアミン (2.4 mL) を加えて濃縮した後、  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 → 酢  
 5 酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (13.15 g) を得た。

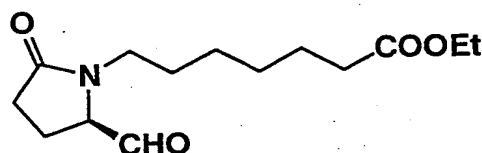
TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  4.12 (q, J = 7Hz, 2H), 3.85-3.6 (m, 4H), 3.05-2.9 (m, 1H), 2.55-2.4 (m,  
 1H), 2.4-2.25 (m, 3H), 2.2-2.05 (m, 1H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.85-1.7 (br, 1H), 1.7-1.2  
 (m, 8H), 1.27 (t, J = 7Hz, 3H)。

10

#### 参考例 4

9-オキソ-12-ホルミル-13, 14, 15, 16, 17, 18, 19,  
 20-オクタノル-8-アザプロスタン酸・エチルエステル



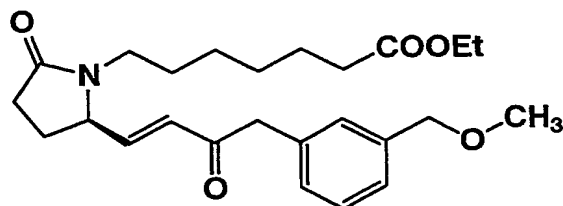
15 アルゴン雰囲気下、参考例 3 で製造した化合物 (1.25 g) を酢酸エチル (1  
 0 mL) および無水ジメチルスルホキシド (7 mL) に溶解し、ジイソプロ  
 ピルエチルアミン (5.1 mL) を加えた。反応液を氷浴で冷却し、三酸化硫黄・  
 ピリジン錯体 (2.32 g) を加えた。得られた黄色溶液を 0 ~ 15 °C で 1 時間撹  
 拌した後、少量の水を加えて反応を停止した。反応溶液をクロロホルム (1  
 20 0 mL) で希釈し、0.5 N 塩酸で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧  
 濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (1.25 g) を得た。得ら  
 れた標題化合物は精製せずに次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

参考例 5

(13E) - 9, 15 - ジオキソ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・

5 エチルエステル



アルゴン雰囲気下、3 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 2 - オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステル (1.81 g) の無水テトラヒドロフラン (35 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (222 mg ; 63.1% in oil) を室温で加え、30 分間攪拌した。反応懸濁液に、参考例 4 で製造した化合物 (1.25 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加え、3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した。希釈液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1 → 3 : 1 → 1 : 0) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.23 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.10 (m, 4H), 6.65 (dd, J = 16, 8Hz, 1H), 6.23 (d, J = 16Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.2-4.1 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.6-3.5 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.8-2.65 (m, 1H), 2.5-2.2 (m, 5H), 1.85-1.7 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 2H), 1.5-1.2 (m, 9H)。

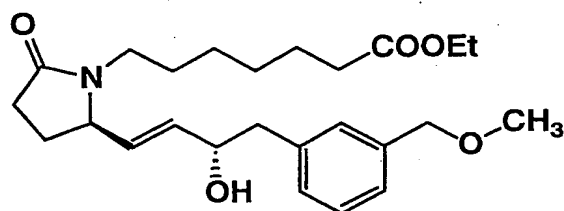
20

実施例 1

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロ



ストー１３－エン酸・エチルエステル



アルゴン雰囲気下、参考例５で製造した化合物（１．２３ｇ）の無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に、（Ｒ）－２－メチルーＣＢＳ－オキサザボロ  
 ５ リジン（０．５７ｍＬ；１．０Ｍトルエン溶液）を室温で加えた後、水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体（２．３２ｍＬ）を滴下後、４５分間攪拌した。反応液に  
 １Ｎ塩酸および酢酸エチルを加えた。有機層を水および飽和食塩水で順次洗  
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル→酢酸エチル：エタノール＝１９：１）  
 １０ で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（１．０５ｇ）を得た。

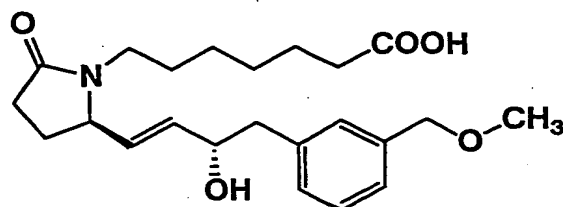
TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム：メタノール＝９：１)；

NMR :  $\delta$  7.38-7.10 (m, 4H), 5.73 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 1H), 4.48-4.35 (m, 3H), 4.17-3.98 (m, 3H), 3.53-3.36 (m, 4H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.44-2.05 (m, 6H), 1.81-1.20 (m, 12H)。

15

## 実施例 2

(15 $\alpha$ , 13E)－９－オキソ－１５－ヒドロキシ－１６－（３－メトキシメチルフェニル）－１７，１８，１９，２０－テトラノール－８－アザプロ  
 スト－１３－エン酸



20

- 実施例 1 で製造した化合物 (1.05 g) にメタノール (5 mL) をゆっくりと加えた後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え、一晚攪拌した。反応液にエーテル (10 mL) および水 (20 mL) を加えて攪拌した。水層に 1 N 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。
- 5 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0 → 100 : 1 → 50 : 1 → 25 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (837 mg) を得た。
- TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
- 10 NMR :  $\delta$  7.36-7.11 (m, 4H), 5.75 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 3H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 4H), 2.94-2.75 (m, 3H), 2.49-2.14 (m, 6H), 1.79-1.20 (m, 9H)。

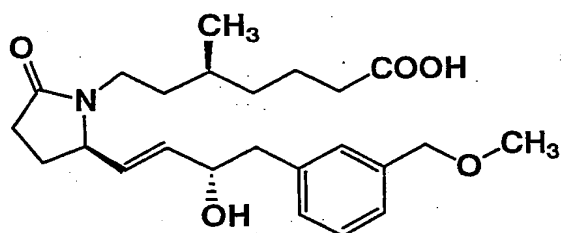
#### 実施例 2 (a) ~ 実施例 2 (b b b)

- 15 7-ブロモヘプタン酸・エチルエステルまたは相当するハライド誘導体、および 3-(3-メトキシメチルフェニル)-3-オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステルまたは相当するホスホン酸エステル誘導体を用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

20

#### 実施例 2 (a)

(5S, 15 $\alpha$ , 13E) - 5-メチル-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸

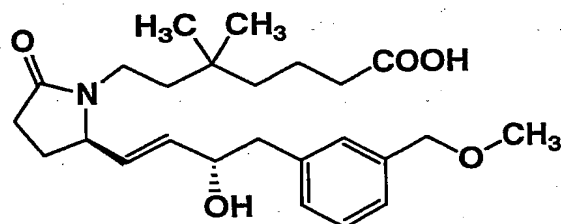


TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (メタノール:クロロホルム=1:10) ;

NMR:  $\delta$  7.40-7.10 (m, 4H), 5.78 (dd, J = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.00-2.70 (m, 4H), 2.50-2.10 (m, 5H), 1.80-1.00 (m, 8H), 0.91 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (b)

(15 $\alpha$ , 13E)-5,5-ジメチル-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17,18,19,20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸

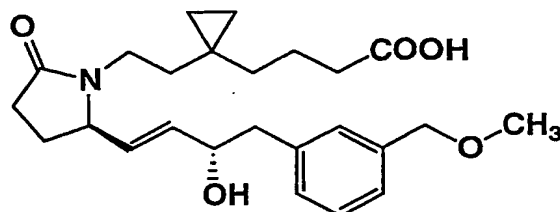


TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR:  $\delta$  7.33-7.12 (m, 4H), 5.78 (dd, J = 15, 5Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.51 (dt, J = 12, 5Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.76 (dd, J = 14, 8Hz, 1H), 2.47-2.10 (m, 5H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.61-1.40 (m, 3H), 1.32-1.10 (m, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

#### 実施例 2 (c)

(15 $\alpha$ , 13E) - 5, 5-エタノ-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸

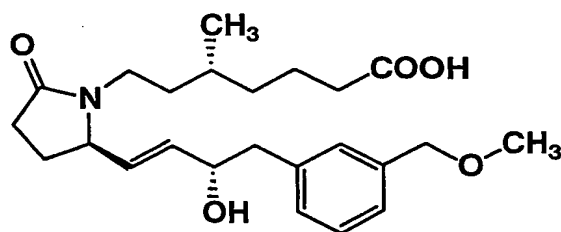


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.33-7.13 (m, 4H), 5.81 (dd, J = 15, 5Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.54 (ddd, J = 14, 11, 5Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.98 (ddd, J = 14, 11, 5Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14, 9Hz, 1H), 2.47-2.12 (m, 5H), 1.79-1.52 (m, 4H), 1.36-1.10 (m, 3H), 0.37-0.22 (m, 4H)。

10

#### 実施例 2 (d)

(5R, 15 $\alpha$ , 13E) - 5-メチル-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸



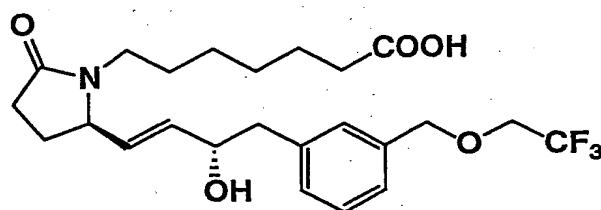
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (メタノール : クロロホルム = 1 : 5) ;  
 NMR :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 4H), 5.78 (dd, J = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.42

(s, 3H), 3.00-2.75 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 5H), 1.80-1.10 (m, 8H), 0.91 (d,  $J = 5.8$  Hz, 3H)。

### 実施例 2 (e)

- 5 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (2, 2 - トリフルオロエトキシメチル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

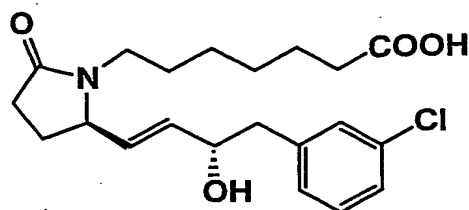


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 10) ;

- 10 NMR :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 4H), 5.75 (dd,  $J = 15.6, 5.6$  Hz, 1H), 5.52 (dd,  $J = 15.6, 8.4$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.86 (q,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.60-3.35 (m, 1H), 3.00-1.80 (m, 6H), 2.33 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.80-1.55 (m, 3H), 1.55-1.10 (m, 6H)。

### 15 実施例 2 (f)

- (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

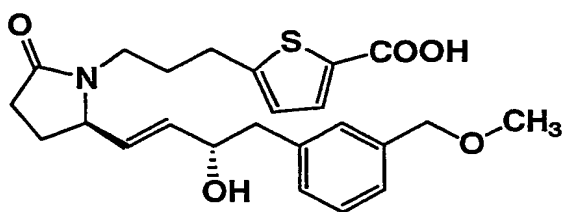


T L C : R f 0.36 (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 10) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.15 (m, 3H), 7.15-7.00 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H),  
5.48 (dd, J = 15.8, 8.2 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.60-3.40  
(m, 1H), 2.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00-2.10 (m, 4H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80-  
5 1.55 (m, 3H), 1.55-1.10 (m, 6H)。

### 実施例 2 (g)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシ  
シメチルフェニル) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール  
10 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 8 - アザプロスト - 13 - エン  
酸

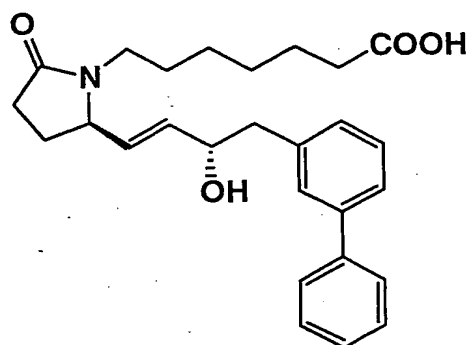


T L C : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.63 (d, J = 3Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8Hz, 1H), 7.13 (d, J  
15 = 8Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 15, 5Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15, 9Hz,  
1H), 4.52 (d, J = 11Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.2-3.0 (br),  
4.02 (q, J = 9Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.50-3.35 (m, 1H), 2.98-2.68 (m, 5H), 2.50-2.10  
(m, 3H), 2.00-1.68 (m, 3H)。

### 20 実施例 2 (h)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - フェニ  
ルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト -  
13 - エン酸

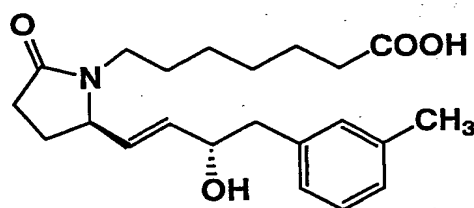


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.60-7.37 (m, 8H), 7.24-7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 15.0, 8.6, 1.2 Hz, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H),  
 5 3.50-3.39 (m, 1H), 2.91 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.42-2.05 (m, 6H),  
 1.77-1.51 (m, 3H), 1.42-1.06 (m, 6H)。

### 実施例 2 (i)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチル  
 10 フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-1  
 3-エン酸

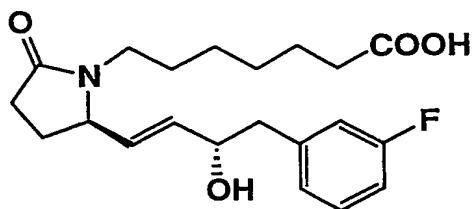


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.22-7.17 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 3H), 5.74 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H),  
 15 5.50 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.90-  
 2.70 (m, 3H), 2.40-2.10 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.76-1.22 (m, 9H)。

実施例 2 (j)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - フルオ  
ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト -  
13 - エン酸



5

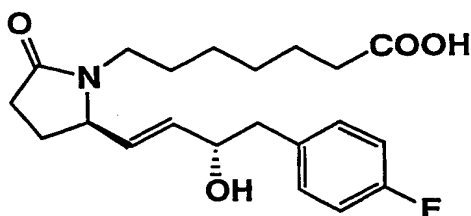
TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.32-7.23 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 3H), 5.72 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H),  
5.50 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.85  
(d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.40-2.10 (m, 6H), 1.75-1.20 (m, 9H)。

10

実施例 2 (k)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト -  
13 - エン酸



15

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

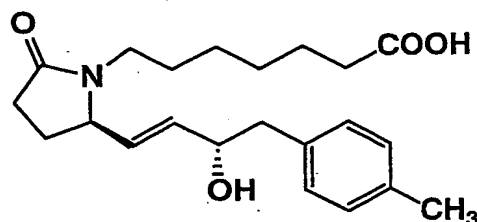
NMR :  $\delta$  7.16 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, J =  
15.4, 8.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H),  
2.72 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.67 (m, 1H),



1.66-1.58 (m, 2H), 1.50-1.20 (m, 6H)。

### 実施例 2 (1)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - メチル  
5 フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 1  
3 - エン酸

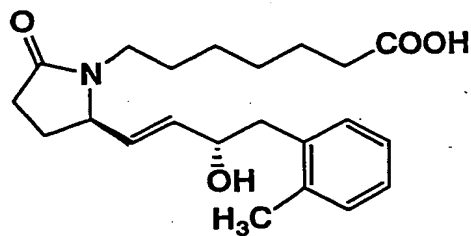


TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.12 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.2Hz, 2H), 5.73 (dd, J = 15.4, 5.8Hz,  
10 1H), 5.47 (dd, J = 15.4, 8.8Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.81 (d,  
J = 6.9Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.72 (m,  
1H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.50-1.18 (m, 6H)。

### 実施例 2 (m)

15 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (2 - メチル  
フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 1  
3 - エン酸



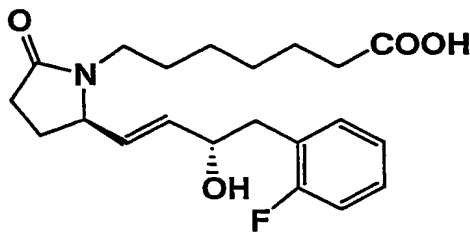
TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.28-7.00 (m, 4H), 5.76 (dd, J = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 15.2, 8.4, 0.6 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.50-2.04 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.85-1.10 (m, 9H)。

5

#### 実施例 2 (n)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(2-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸



10

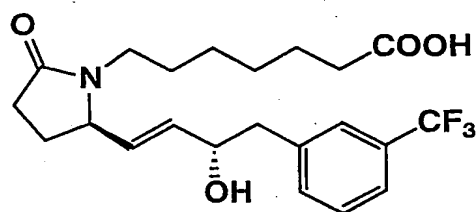
TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.34-6.94 (m, 4H), 5.74 (dd, J = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 5.45 (ddd, J = 15.2, 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.40-1.90 (m, 9H), 1.80-0.90 (m, 9H)。

15

#### 実施例 2 (o)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

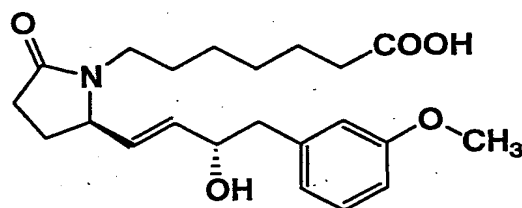
NMR :  $\delta$  7.60-7.35 (m, 4H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.9 Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 15.3, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.00-3.00 (br, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.91

(d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.48-2.06 (m, 5H), 1.76-1.12 (m, 9H)。

#### 実施例 2 (p)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-

10 13-エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

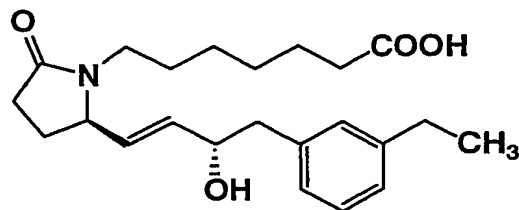
NMR :  $\delta$  7.23 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.86-6.70 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.80 (s, 3H),

15 3.46 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.50-2.04 (m, 5H), 1.80-1.10 (m, 10H)。

#### 実施例 2 (q)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エチル

フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-1  
3-エン酸



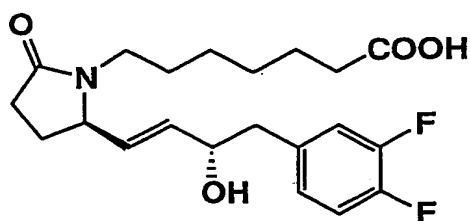
TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1);

5 NMR:  $\delta$  7.24 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.11-6.97 (m, 3H), 5.74 (dd, J = 15.1, 5.9Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 15.1, 8.3, 1.0Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (q, J = 7.8Hz, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.54-1.20 (m, 6H), 1.24 (t, J = 7.8Hz, 3H)。

10

### 実施例 2 (r)

(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3,4-ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸



15

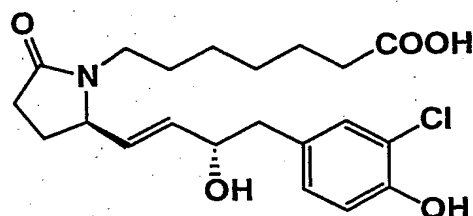
TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム:メタノール:水=9:1:0.1);

NMR:  $\delta$  7.14-7.00 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 5.71 (dd, J = 15.4, 5.8Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.4, 8.6Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.69 (m,

1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.51-1.20 (m, 6H)。

### 実施例 2 (s)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロ  
5 - 4 - ヒドロキシフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 -  
アザプロスト - 13 - エン酸



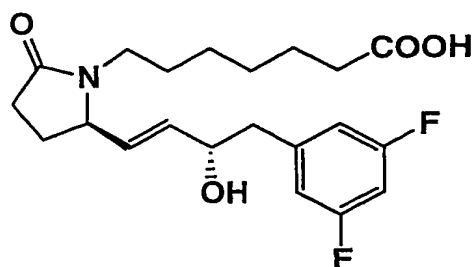
TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4  
10 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 15, 6.3 Hz, 1H), 5.41 (ddd, J = 15, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.33 (m,  
1H), 4.01 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.85-2.62 (m, 3H), 2.57-2.10 (m, 8H), 1.79-1.56 (m,  
3H), 1.54-1.19 (m, 6H)。

ベンゼン環上の水酸基はTHP基で保護しておき、エステル加水分解（実  
15 施例2の操作）の前に、酸で脱保護した。

### 実施例 2 (t)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 5 - ジ  
フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロ  
スト - 13 - エン酸

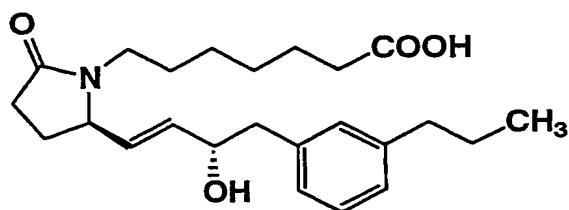


TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  6.80-6.65 (m, 3H), 5.71 (dd, J = 15, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15, 8.7 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.10-2.50 (m, 4H), 2.47-2.10 (m, 6H),  
 5 1.79-1.59 (m, 3H), 1.58-1.20 (m, 6H)。

#### 実施例 2 (u)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - プロピルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト -  
 10 13 - エン酸



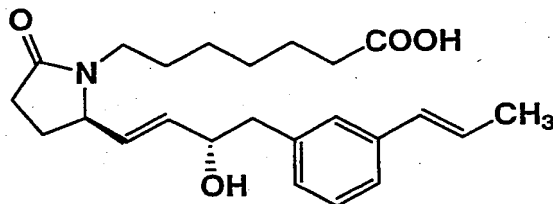
TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.25-7.19 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.90-  
 15 2.70 (m, 3H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.10 (m, 5H), 1.80-1.20 (m, 11H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (v)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - ( (E) - 1

ープロベニルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザ  
 プロスト-13-エン酸



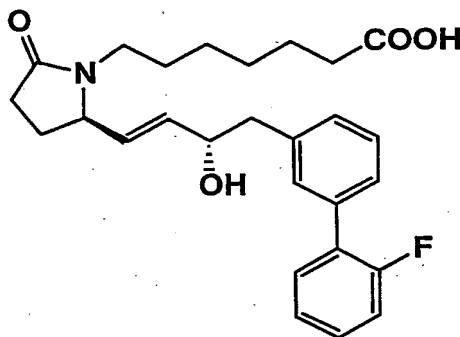
TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール=10:1);

5 NMR:  $\delta$  7.23-7.21 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 6.27 (dq, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.40-2.10 (m, 5H), 1.88 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 3H), 1.80-1.20 (m, 9H)。

10

#### 実施例 2 (w)

(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(2-フルオロフェニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸



15

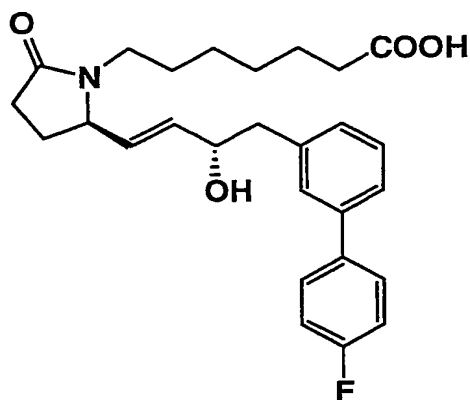
TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール=8:1);

NMR:  $\delta$  7.60-6.80 (m, 8H), 5.72 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 5.00-3.00 (br, 2H), 4.43

(m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.98-2.60 (m, 3H), 2.48-2.00 (m, 5H), 1.98-0.88 (m, 9H)。

### 実施例 2 (x)

- 5 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - フルオロフェニル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



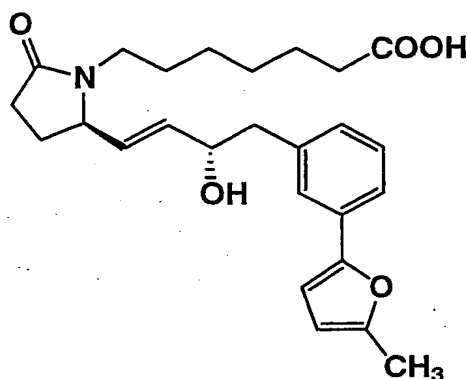
TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

- 10 NMR :  $\delta$  7.64-7.00 (m, 8H), 5.72 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.60-3.00 (br, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.96-2.60 (m, 3H), 2.48-2.02 (m, 5H), 1.78-0.78 (m, 9H)。

### 実施例 2 (y)

- 15 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



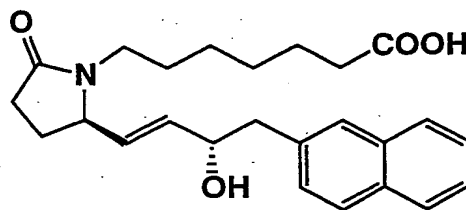


TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.60-6.96 (m, 4H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.72 (m, 1H),  
5.48 (m, 1H), 4.60-2.80 (br, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.96-2.60  
5 (m, 3H), 2.48-2.02 (m, 8H), 1.80-1.06 (m, 9H)。

### 実施例 2 (z)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (ナフタレン  
- 2 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト  
10 13 - エン酸

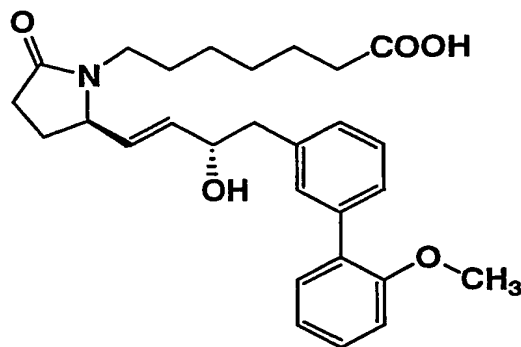


TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.83-7.76 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 8.5,  
1.7Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 15.4, 6.1Hz, 1H), 5.44 (ddd, J = 15.4, 8.5, 0.8Hz, 1H), 4.54  
15 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.02 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.37-2.32  
(m, 2H), 2.34 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.40-  
1.12 (m, 6H)。

実施例 2 (a a)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (2 -  
メトキシフェニル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8  
5 - アザプロスト - 13 - エン酸

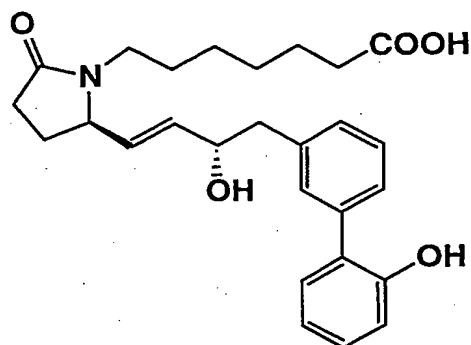


TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.50-6.92 (m, 8H), 5.74 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.03 (m,  
1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.40-1.90 (br, 2H), 3.00-2.64 (m, 3H), 2.48-2.14 (m,  
10 5H), 1.78-1.10 (m, 9H)。

実施例 2 (b b)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (2 -  
ヒドロキシフェニル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール -  
15 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



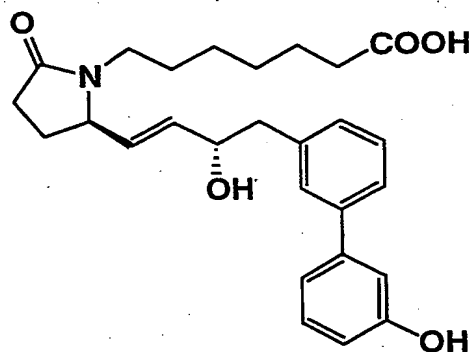
TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.46-7.08 (m, 7H), 6.97 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.98-2.62 (m, 3H), 2.50-2.06 (m, 5H), 1.80-1.08 (m, 9H)。

ベンゼン環上の水酸基はT H P 基で保護しておき、エステル加水分解（実施例2の操作）の前に、酸で脱保護した。

#### 実施例2 (c c)

- 10 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (3 - ヒドロキシフェニル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

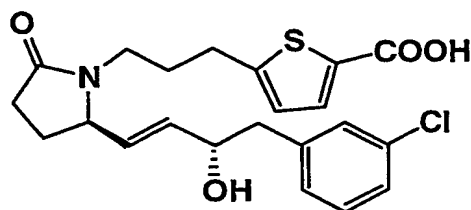
- 15 NMR :  $\delta$  7.48-6.80 (m, 8H), 5.70 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.44 (m,

1H), 4.06 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.06-2.60 (m, 3H), 2.54-1.96 (m, 5H), 1.82-1.00 (m, 9H)。

ベンゼン環上の水酸基は、T H P 基で保護しておき、最後に脱保護した。

## 5 実施例 2 (d d)

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロフェニル) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



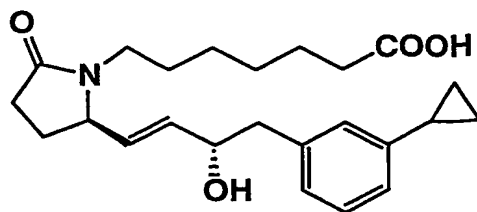
10 T L C : R f 0.20 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.48 (ddd, J = 15.3, 8.7, 0.9 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 2.90-2.70 (m, 5H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 3H)。

15

## 実施例 2 (e e)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - シクロプロピルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



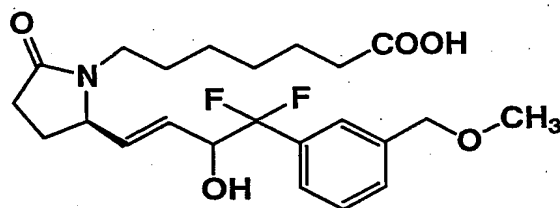
20

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.19 (t, J = 7.7Hz, 1H), 7.02-6.89 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.4, 5.8Hz, 1H),  
 5.48 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.0Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.81  
 5 1H), 1.86 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.52-1.19 (m, 6H), 1.00-0.90 (m,  
 2H), 0.74-0.63 (m, 2H)。

### 実施例 2 (f f)

(13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16, 16 - ジフルオロ - 1  
 10 6 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノ  
 ル - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

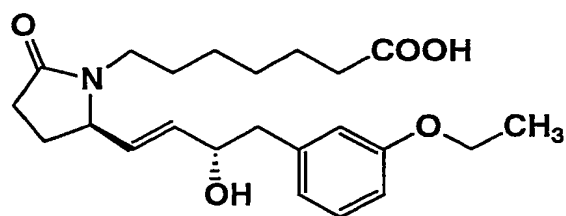


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.57-7.35 (m, 4H), 5.78-5.59 (m, 2H), 4.61-4.43 (m, 3H), 4.04 (m, 1H),  
 15 3.50-3.32 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 2.43-2.10 (m, 5H), 1.72-1.20 (m, 9H)。

### 実施例 2 (g g)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - エトキシ  
 シフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノル - 8 - アザプロスト -  
 20 13 - エン酸

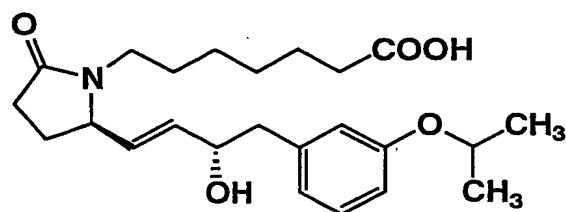


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.22 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.81-6.73 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.4, 6.1Hz, 1H),  
 5.48 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.02 (q, J = 7.1Hz,  
 5 2H), 3.45 (m, 1H), 2.81 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 4H), 2.21 (m,  
 1H), 1.76-1.58 (m, 3H), 1.48-1.20 (m, 6H), 1.42 (t, J = 7.1Hz, 3H)。

### 実施例 2 (h h)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - イソブ  
 10 ロピルオキシフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザ  
 プロスト - 13 - エン酸

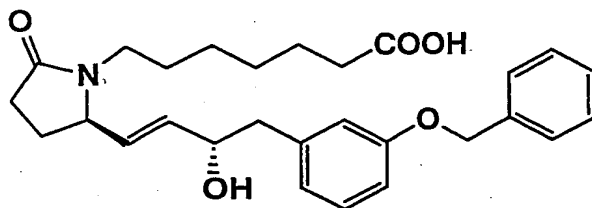


TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.20 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.4, 6.0Hz, 1H),  
 15 5.49 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.54  
 (m, 1H), 2.80 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 4H), 2.21 (m, 1H),  
 1.77-1.58 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 6H), 1.38 (d, J = 6.0Hz, 6H)。

### 実施例 2 (i i)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - ベンジ  
ルオキシフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロ  
スト - 13 - エン酸

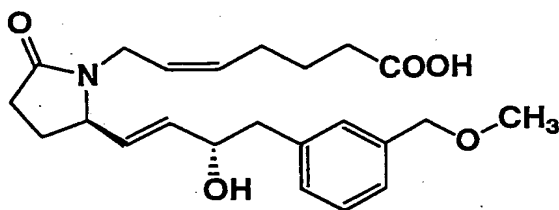


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR :  $\delta$  7.45-7.28 (m, 5H), 7.23 (t, J = 7.7Hz, 1H), 6.89-6.76 (m, 3H), 5.71 (dd, J  
= 15.4, 6.0Hz, 1H), 5.45 (ddd, J = 15.4, 8.5, 0.8Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.39 (m, 1H),  
4.01 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.81 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.41-2.27 (m,  
4H), 2.20 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 3H), 1.48-1.20 (m, 6H)。

10

### 実施例 2 (j j)

(15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 -  
メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - ア  
ザプロスト - 5, 13 - ジエン酸



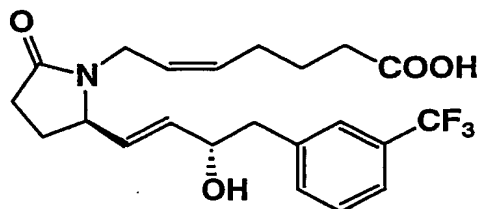
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.32-7.11 (m, 4H), 5.70 (dd, J = 16, 5Hz, 1H), 5.60-5.48 (m, 2H), 5.34-  
5.25 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 15, 5Hz, 1H), 4.03 (dt, J  
= 8, 5Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.50-2.05

(m, 7H), 1.77-1.61 (m, 3H)。

### 実施例 2 (k k)

(15  $\alpha$ , 5 Z、13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 -  
5 トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8  
- アザプロスト - 5, 13 - ジエン酸

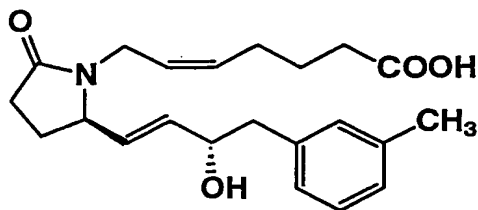


TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.62-7.26 (m, 4H), 5.67 (dd, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.62-5.44 (m, 2H),  
10 5.28 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.80-2.40  
(br, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.48-2.02 (m, 7H), 1.76-1.52 (m, 3H)。

### 実施例 2 (l l)

(15  $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 -  
15 メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロス  
ト - 5, 13 - ジエン酸



TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

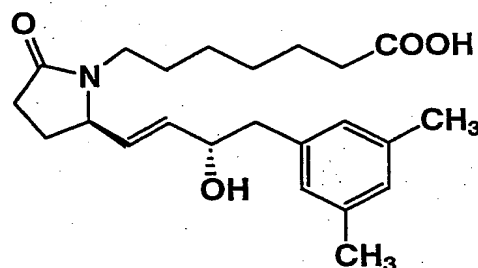
NMR :  $\delta$  7.19 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 3H), 5.68 (dd, J = 15.6, 5.7



Hz, 1H), 5.61-5.40 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70-2.60 (br, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.48-2.04 (m, 10H), 1.78-1.56 (m, 3H)。

## 5 実施例 2 (mm)

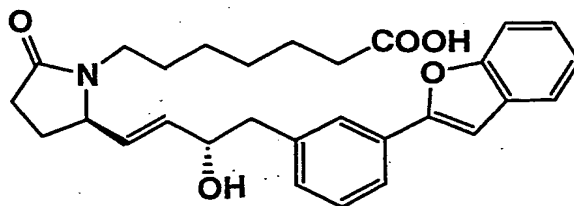
(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  6.88 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.74 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 5H), 2.29 (s, 6H), 1.80-1.20 (m, 9H)。

## 15 実施例 2 (nn)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 - (ベンゾフラン-2-イル) フェニル] - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

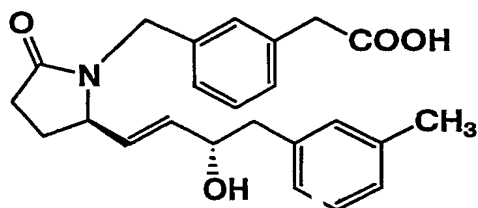


TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.74-7.72 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H),  
7.03 (d, J = 1.2Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.7, 0.9  
Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.93 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69(m,  
5 1H), 2.45-2.10 (m, 5H), 1.75-1.10 (m, 9H)。

### 実施例 2 (oo)

(15 $\alpha$ , 13E) - 2, 7 - (1, 3-インターフェニレン) - 9-オキ  
ソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-メチルフェニル) - 3, 4, 5, 6,  
10 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン酸

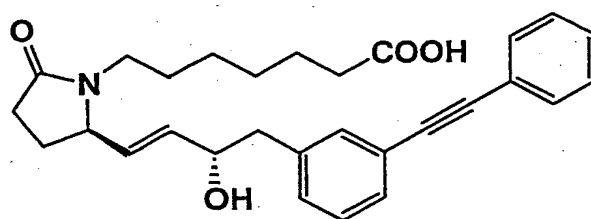


TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.27-6.97 (m, 8H), 5.62 (dd, J = 15.4, 5.8Hz, 1H), 5.41 (ddd, J = 15.4,  
8.8, 1.1Hz, 1H), 4.74 (d, J = 14.6Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.81 (d, J =  
15 14.6Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.78 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.55-2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H),  
2.15 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)。

### 実施例 2 (pp)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3 - (2-  
20 フェニルエチニル) フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8  
-アザプロスト-13-エン酸

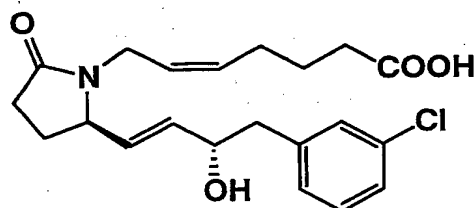


TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.60-7.14 (m, 9H), 5.72 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.94-2.62 (m, 3H), 2.48-2.12 (m, 5H), 1.80-1.16 (m, 9H)。

#### 実施例 2 (qq)

(15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
ト-5, 13-ジエン酸



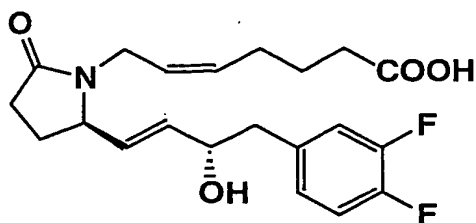
TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.40-7.00 (m, 4H), 5.66 (dd, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.61-5.22 (m, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.80-2.80 (br, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.48-2.02 (m, 6H), 1.76-1.54 (m, 3H)。

#### 実施例 2 (rr)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4-ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ

ストー５，１３－ジエン酸

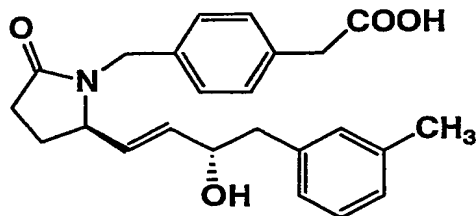


TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.20-6.84 (m, 3H), 5.66 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.62-5.22 (m, 3H),  
 5 4.38 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.02-3.00 (br, 2H), 3.46 (m, 1H), 2.79 (d, J  
 = 6.6 Hz, 2H), 2.50-2.02 (m, 7H), 1.80-1.54 (m, 3H)。

#### 実施例 2 (ss)

(15 $\alpha$ , 13E) - 2, 7 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 10 ソー 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 3, 4, 5, 6,  
 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

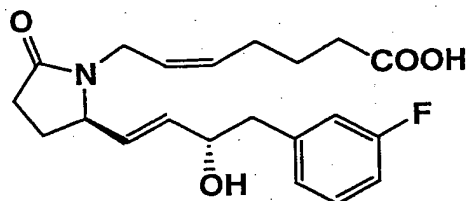


TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.24-6.96 (m, 8H), 5.62 (dd, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 5.43 (ddd, J = 15.4,  
 15 8.2, 0.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.77 (d, J =  
 14.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.36 (s, 3H),  
 2.15 (m, 1H), 1.74 (m, 1H)。

#### 実施例 2 (tt)

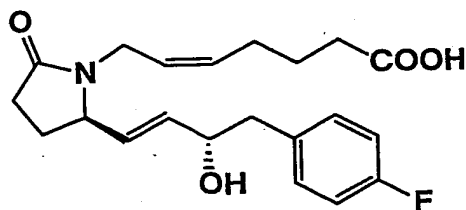
(15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-5, 13-ジエン酸



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.25 (m, 1H), 7.04-6.86 (m, 3H), 5.66 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.60-5.20 (m, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.40-2.80 (br, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.48-2.02 (m, 7H), 1.78-1.56 (m, 3H)。

10 実施例 2 (uu)

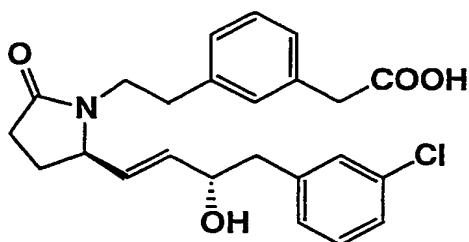
(15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-5, 13-ジエン酸



- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.22-7.10 (m, 2H), 7.05-6.93 (m, 2H), 5.66 (dd, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.61-5.20 (m, 3H), 4.70-3.20 (br, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.48-2.02 (m, 7H), 1.78-1.56 (m, 3H)。

実施例 2 (vv)

(15  $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロフェニル) - 2, 6 - (1, 3 - インターフェニレン) - 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



5

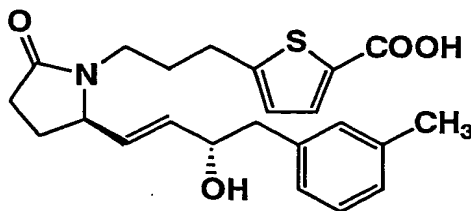
TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.25-7.0 (m, 8H), 5.51 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.4-4.3 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.3-2.4 (br), 3.0-2.7 (m, 5H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.1-1.95 (m, 1H), 1.65-1.5 (m, 1H)。

10

実施例 2 (ww)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



15

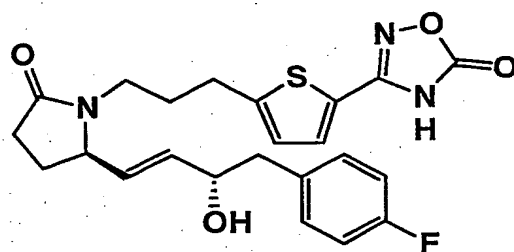
TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.68 (d, J = 3.8Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.07-6.96 (m, 3H), 6.83 (d, J = 3.8Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 15.4, 6.0Hz, 1H), 5.47 (ddd, J = 15.4, 8.8, 1.1Hz,

1H), 4.38 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 5H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.90-1.65 (m, 3H)。

## 実施例 2 (xx)

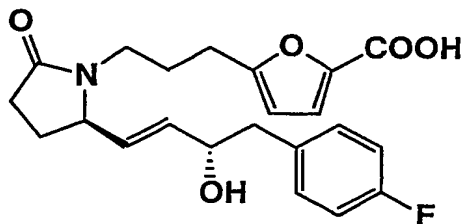
- 5 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [5 - (5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.98 (br. s, 1H), 7.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 3H), 5.62 (dd, J = 15.0, 6.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 15.0, 8.8 Hz, 1H), 4.97 (br. s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.81-2.58 (m, 4H), 2.22-2.03 (m, 3H), 1.77-1.50 (m, 3H)。
- 15 エステル加水分解 (実施例 2 の操作) は行なわなかった。また、1, 2, 4 - オキサジアゾール環の NH 基は Boc 基で保護しておき、最後に脱保護した。

## 実施例 2 (yy)

- 20 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターフリレン) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

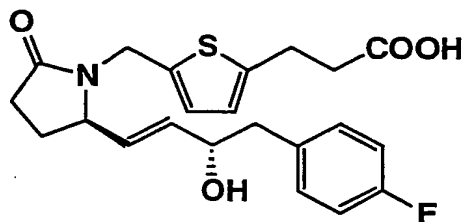


T L C : R f 0.25 (クロロホルム : メタノール = 2 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.20-7.14 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 15.4, 8.8 Hz, 1H), 5.14 (brs, 2H), 4.38 (m, 1H),  
 5 4.06 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.72 (m, 1H)。

#### 実施例 2 ( z z )

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
 10 ロフェニル) - 3, 7 - (2, 5 - インターチエニレン) - 4, 5, 6, 1  
 7, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



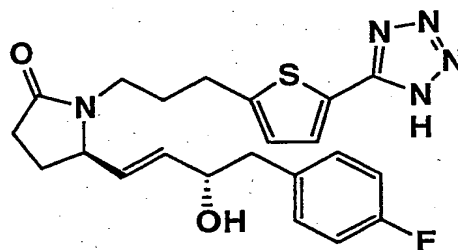
T L C : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.25-7.15 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.7-6.6 (m, 2H),  
 15 5.72 (dd, J = 16, 6Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 16, 8Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.90 (d, J = 15Hz, 1H), 3.09 (t, J = 7Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7Hz, 2H), 2.5-2.25 (m, 2H), 2.25-2.1 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 1H)。



実施例 2 (a a a)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
ロフェニル) - 5 - [5 - (テトラゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イ  
ル] - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザブ  
5 ロスト - 13 - エン



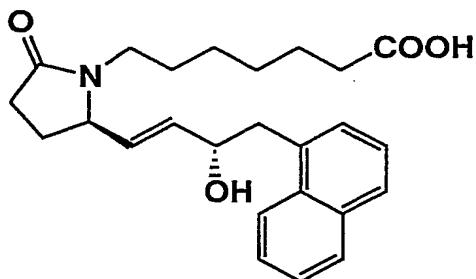
TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 2 : 1) ;

NMR(DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.59 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.08-6.99 (m, 3H), 5.62 (dd, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 15.4, 8.8 Hz, 1H), 4.97 (br, 1H),  
10 4.17 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.82-2.58 (m, 5H), 2.27-2.03 (m, 3H),  
1.80-1.49 (m, 3H)。

エステル加水分解 (実施例 2 の操作) は行なわなかった。テトラゾール環  
の NH 基は T H P 基で保護しておき、最後に脱保護した。

15 実施例 2 (b b b)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (ナフタレン  
- 1 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザブrost -  
13 - エン酸

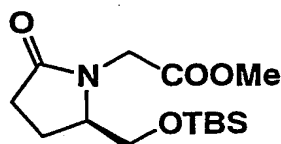


TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  8.04 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 15.4, 6.1Hz, 1H), 5.45 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.32 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 3H), 1.43-1.15 (m, 6H)。

#### 参考例 6

2 - ( ( 5 R ) - 5 - トーブチルジメチルシリルオキシメチルー 2 - オキソ  
10 ピロリジン - 1 - イル ) 酢酸・メチルエステル



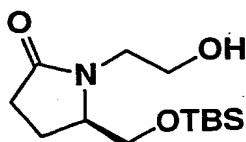
アルゴン雰囲気下、参考例 1 で製造した化合物 (21.41 g) のテトラヒドロ  
フラン (200 mL) 溶液を水浴に浸し、カリウムトーブトキサイド (11.58  
g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下した。反応液を 1 時間  
15 攪拌したのち、プロモ酢酸・メチルエステル (9.75 mL) のテトラヒドロフラ  
ン (50 mL) 溶液を滴下した。反応液を 1 時間攪拌した後、反応液をヘキ  
サンで希釈した。希釈液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナト  
リウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2  $\rightarrow$  1 : 1  $\rightarrow$  3 : 1) で精製し、下記物

性値を有する標題化合物 (22.13 g) を得た。

T L C : R f 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1)。

#### 参考例 7

- 5 2 - ( ( 5 R ) - 5 - t - プチルジメチルシリルオキシメチル - 2 - オキソ  
ピロリジン - 1 - イル ) エタノール

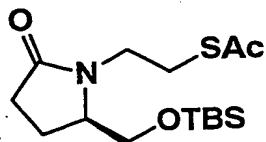


参考例 6 で製造した化合物 (22.0 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (8.28 g) を加え、5 分間攪拌した。  
10 懸濁液にメタノール (20 mL) を滴下し、15 分攪拌した。懸濁液にメタノール (30 mL) を加えた後、1 時間攪拌した。反応混合物を水に注いだ後、酢酸エチルを加えた。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物 (19.75 g) を得た。

- 15 T L C : R f 0.43 (酢酸エチル)。

#### 参考例 8

( 5 R ) - 2 - ( 5 - t - プチルジメチルシリルオキシメチル - 2 - オキソ  
ピロリジニル ) エチル チオアセテート



20

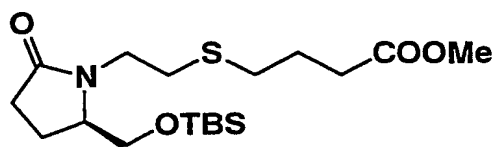
アルゴン雰囲気下、-5 °C に冷却した参考例 7 で製造した化合物 (22.0 g)

およびトリエチルアミン (13.0 mL) の無水テトラヒドロフラン (150 mL) 溶液にメシルクロライド (6.7 mL) を滴下し、45 分間攪拌した。反応終了後、メタノール (0.81 mL) を加え、15 分間攪拌した。反応液に炭酸カリウム (20.0 g) およびチオ酢酸カリウムを加え、無水ジメチルホルムアミド (150 mL) を加え、50 °C で 3 時間、室温で 2 日間攪拌した。懸濁液を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒で希釈した。希釈液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (26.8 g) を得た。  
 T L C : R f 0.83 (酢酸エチル) 。

10

#### 参考例 9

9-オキソ-13-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-14, 15, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-5-チア-8-アザプロスタン酸・メチルエステル



15

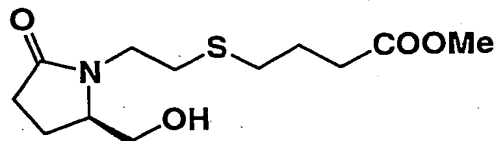
アルゴン雰囲気下、参考例 8 で製造した化合物 (26.8 g) および 4-ヨードブタン酸・メチルエステル (19.9 g) を無水メタノール (150 mL) に溶解し、これに炭酸カリウム (14.0 g) を加えて 2 時間攪拌した。反応液をエーテルおよび酢酸エチルの混合溶媒で希釈した。希釈液を 0.5 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (31.28 g) を得た。

20

T L C : R f 0.67 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) 。

#### 参考例 10

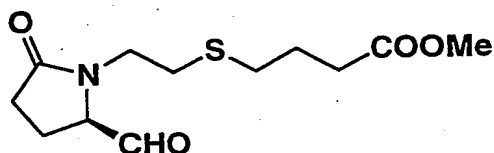
9-オキソ-13-ヒドロキシ-14, 15, 16, 17, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスタン酸・メチルエステル



- 参考例 9 で製造した化合物 (31.28 g) のメタノール (70 mL) 溶液に、
- 5 p-トルエンスルホン酸・一水和物 (2.41 g) を加え、50°C で 4 時間攪拌した。放冷後、反応液にトリエチルアミン (1.95 mL) を加えて濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1 → 酢酸エチル：メタノール=100：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (16.67 g) を得た。
- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (酢酸エチル)。

#### 参考例 11

9-オキソ-12-ホルミル-13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスタン酸・メチルエステル



15

- アルゴン雰囲気下、参考例 10 で製造した化合物 (1.04 g) およびジイソプロピルエチルアミン (3.8 mL) を酢酸エチルおよびジメチルスルホキシド (6 mL + 6 mL) の混合溶媒に溶解した。氷冷下、反応液に三酸化硫黄・ピリジン錯体 (1.72 g) を加えた後、40 分間攪拌した。反応液を 0.5N 塩酸に注ぎ、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (1.0 g) を得た。
- 20

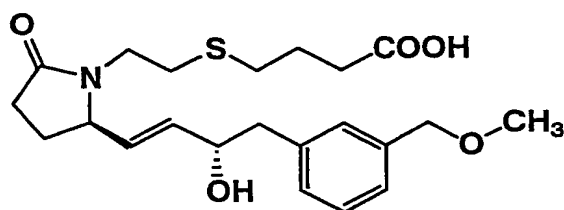
TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

### 実施例 3 (a) ~ 実施例 3 (rr)

参考例 4 で製造した化合物の代わりに、参考例 11 で製造した化合物または相当するアルデヒド誘導体を用いて、参考例 5 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

### 実施例 3 (a)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシー - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

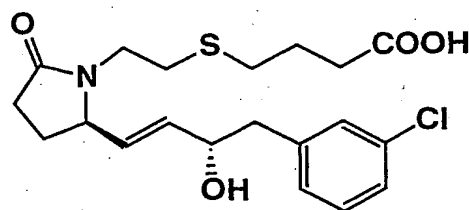


TLC : Rf 0.35 (メタノール : クロロホルム = 1 : 5) ;

NMR :  $\delta$  7.40-7.10 (m, 4H), 5.79 (dd, J = 15.4, 5.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.20-2.90 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.80-2.10 (m, 9H), 2.00-1.60 (m, 3H)。

### 実施例 3 (b)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシー - 16 - (3 - クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

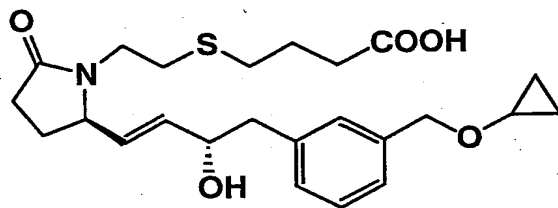


TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (メタノール : クロロホルム = 1 : 5) ;

NMR :  $\delta$  7.30-7.20 (m, 3H), 7.20-7.05 (m, 1H), 5.75 (dd, J = 15.4, 5.4 Hz, 1H),  
 5.49 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.75-3.55 (m,  
 5 1H), 3.10-2.85 (m, 1H), 2.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.80-2.10 (m, 9H), 2.00-1.80 (m,  
 2H), 1.80-1.60 (m, 1H)。

### 実施例 3 (c)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシー - 16 - (3 - シクロ  
 10 プロピルオキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール -  
 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

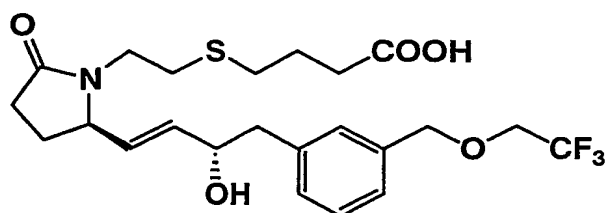


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.37-7.11 (m, 4H), 5.80 (dd, J = 15, 5Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15, 8Hz, 1H),  
 15 4.56 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.42-3.36 (m,  
 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 14, 6Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14, 8Hz, 1H), 2.72-  
 2.32 (m, 8H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 1H), 0.71-0.49 (m,  
 4H)。

実施例 3 (d)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (2, 2 - トリフルオロエトキシメチル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

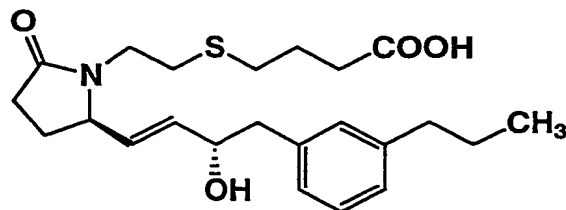
NMR :  $\delta$  7.38-7.14 (m, 4H), 5.77 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.86 (q, J = 9Hz, 2H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.68-2.32 (m, 8H), 2.32-2.17 (m, 1H),

10 1.98-1.82 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 1H)。

実施例 3 (e)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - プロピルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

15



TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (メタノール : 酢酸エチル = 1 : 5) ;

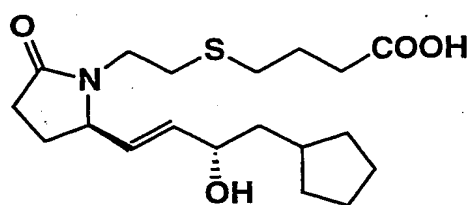
NMR :  $\delta$  7.30-7.20 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 5.78 (dd, J = 15.4, 5.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.75-3.55 (m,



1H), 3.20-2.10 (m, 14H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 3 (f)

- 5 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - シクロペンチル - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

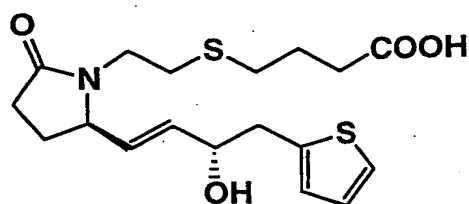


TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR :  $\delta$  5.75 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15.3, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.77-3.60 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.79-1.43 (m, 22H), 1.22-1.04 (m, 2H)。

### 実施例 3 (g)

- 15 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (チオフェン - 2 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



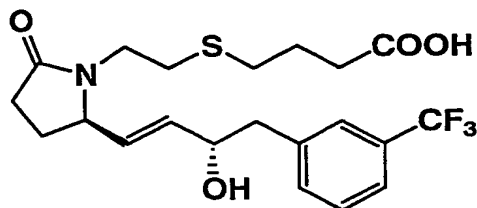
TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.19 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 5.1, 3.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.75 (dd,  $J = 15.0, 5.4$  Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J = 15.0, 8.6$  Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.42-2.75 (m, 4H), 2.70-2.18 (m, 10H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 1H)。

5

### 実施例 3 (h)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



10

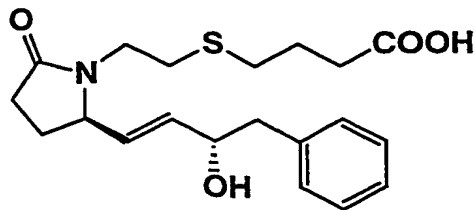
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.59-7.38 (m, 4H), 5.82-5.71 (m, 1H), 5.60-5.41 (m, 1H), 4.57-4.40 (m, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.15-2.81 (m, 3H), 2.80-2.01 (m, 10H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 1H)。

15

### 実施例 3 (i)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - フェニル - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



20

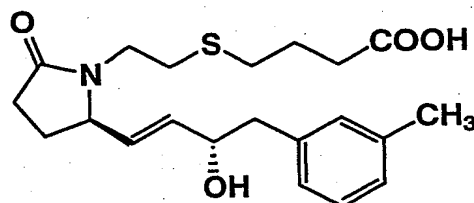
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.32-7.19 (m, 5H), 5.77 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65-2.20 (m, 9H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 1H)。

5

### 実施例 3 (j)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



10

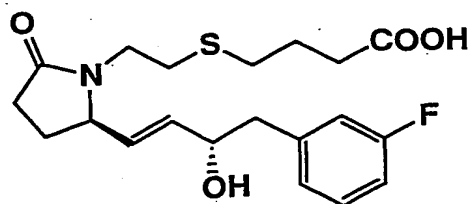
TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.21 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 3H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.52 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.83-2.20 (m, 11H), 2.34 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.70 (m, 1H)。

15

### 実施例 3 (k)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



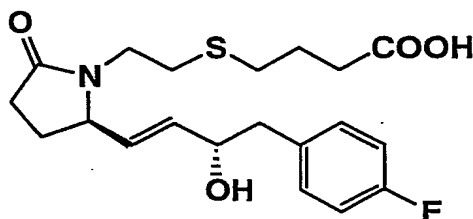
20

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.27 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.4, 5.5Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.4, 8.5Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.84 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.67-2.51 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.66 (m, 1H)。

### 実施例 3 (1)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
10 プロスト - 13 - エン酸

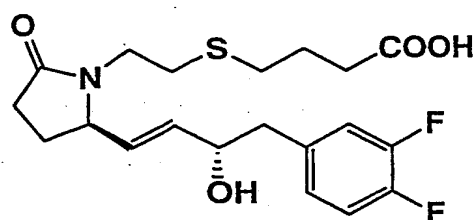


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.20-7.16 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 15.4, 6.0Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.68 (m, 1H)。

### 実施例 3 (m)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 4 - ジ  
20 フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8  
- アザプロスト - 13 - エン酸

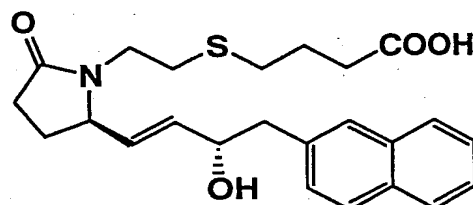


TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.14-7.00 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 15.6, 5.4 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 15.6, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.82-2.10 (m, 11H), 2.00-1.60 (m, 3H)。

### 実施例 3 (n)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(ナフタレン-2-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ  
10 プロスト-13-エン酸



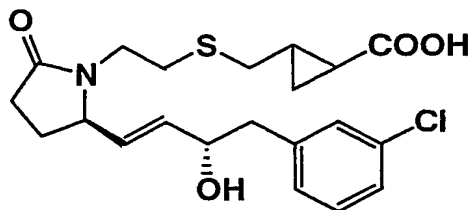
TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.82-7.77 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 15.6, 5.1 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.6, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.60-2.10 (m, 9H), 2.00-1.60 (m, 3H)。

### 実施例 3 (o)

(15 $\alpha$ , 13E) - 2, 3-メタノ-9-オキソ-15-ヒドロキシ-1

6-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

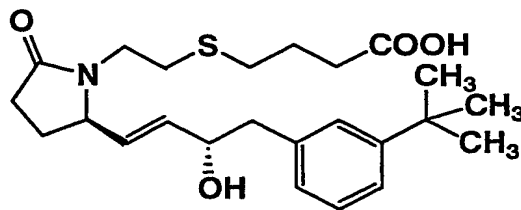


TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=10:1);

5 NMR:  $\delta$  7.26-7.19 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.05-2.20 (m, 9H), 2.83 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.90 (m, 1H)。

### 実施例 3 (p)

10 (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-tert-ブチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

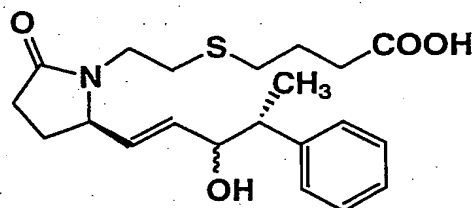


TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1);

15 NMR:  $\delta$  7.38-7.20 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.37-2.20 (m, 14H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。

### 実施例 3 (q)

(13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 $\alpha$  - メチル - 16 - フェニル - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

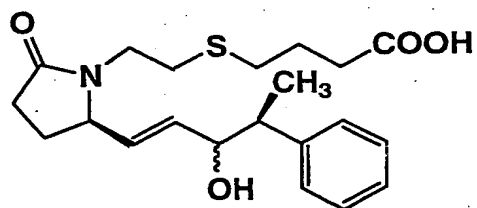


- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.40-7.12 (m, 5H), 5.58 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 5.36 (ddd, J = 15.3, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.90-2.80 (br, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.60-2.06 (m, 9H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

- 10 15位の立体の決定は行っていないが、単一物である。

### 実施例 3 (r)

(13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 $\beta$  - メチル - 16 - フェニル - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



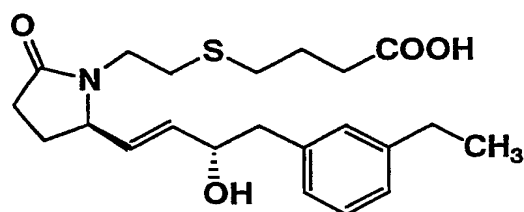
TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.42-7.14 (m, 5H), 5.73 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 6.6, 6.3 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.60-2.70 (br,

2H), 3.06 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.76-2.14 (m, 9H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

15位の立体の決定は行っていないが、単一物である。

### 5 実施例3 (s)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

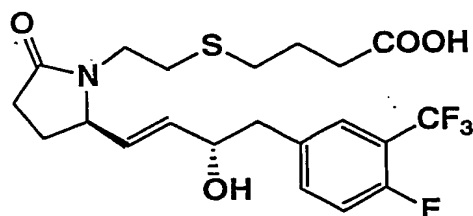
NMR :  $\delta$  7.24 (m, 1H), 7.13-6.98 (m, 3H), 5.78 (dd,  $J = 15.4, 5.5$  Hz, 1H), 5.52 (ddd,  $J = 15.4, 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.67-2.35 (m, 10H), 2.23 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

15

### 実施例3 (t)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸



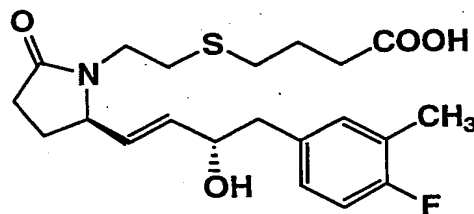


TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.52-7.35 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 9.3, 9.3 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J = 15.3, 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.06-1.10 (m, 18H)。

### 実施例 3 (u)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
10 ア-8-アザプロスト-13-エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.06-6.88 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.80-2.80 (br, 2H), 3.63 (m, 1H), 2.99 (m, 1H),  
15 2.86-2.06 (m, 14H), 1.98-1.62 (m, 3H)。

### 実施例 3 (v)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ

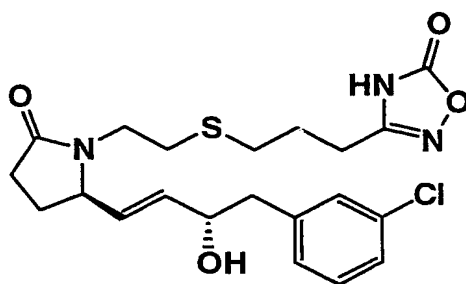
1H), 5.48 (ddd,  $J = 15.3, 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.75-3.52 (m, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.88-2.48 (m, 6H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.67 (m, 1H)。

エステル加水分解（実施例2の操作）は行なわなかった。また、イソオキサゾール環の水酸基は、メトキシメチル基で保護しておき、最後に脱保護し

5 た。

### 実施例3 (z)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロ  
フェニル) - 2-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)  
10 - 1, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロスト  
- 13-エン



TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

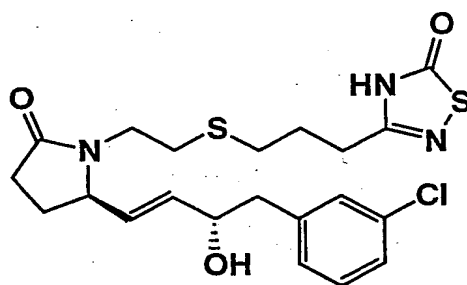
NMR :  $\delta$  7.38-7.15 (m, 3H), 7.14-7.02 (m, 1H), 5.74 (dd,  $J = 15.3, 6.0$  Hz, 1H),  
15 5.46 (ddd,  $J = 15.3, 8.7, 1.0$  Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.00-  
2.19 (m, 12H), 2.17-1.60 (m, 3H)。

エステル加水分解（実施例2の操作）は行なわなかった。また、1, 2, 4-オキサジアゾール環のNH基はBoc基で保護しておき、最後に脱保護した。

20

### 実施例3 (aa)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (5 - オキソ - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル) - 1, 17, 18, 19, 20 - ペンタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン



5

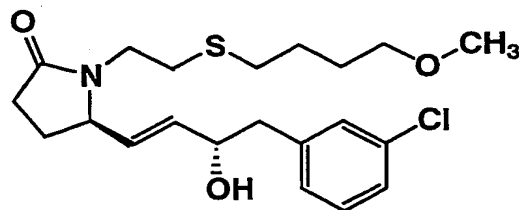
TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.37-7.18 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 5.47 (ddd, J = 15.0, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.00-2.70 (m, 4H), 2.69-2.38 (m, 7H), 2.28 (m, 1H), 2.15-1.70 (m, 3H)。

- 10 エステル加水分解 (実施例 2 の操作) は行なわなかった。また、1, 2, 4 - チアジアゾール環の NH 基は Boc 基で保護しておき、最後に脱保護した。

### 実施例 3 (b b)

- 15 (15 $\alpha$ , 13E) - 1 - メトキシ - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン



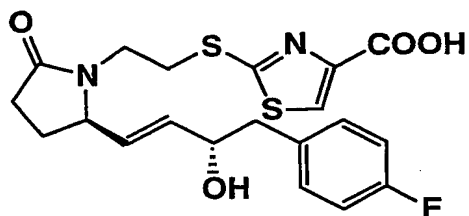
TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.32-7.18 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.4, 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71-2.48 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 5H)。

エステル加水分解 (実施例 2 の操作) は行なわなかった。

### 実施例 3 (cc)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
10 ロフェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

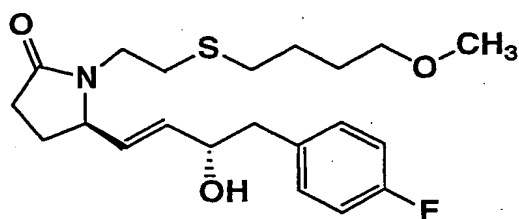


TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

15 NMR :  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 2H), 5.79 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.40-2.19 (m, 10H), 1.74 (m, 1H)。

### 実施例 3 (dd)

20 (15 $\alpha$ , 13E) - 1 - メトキシ - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン



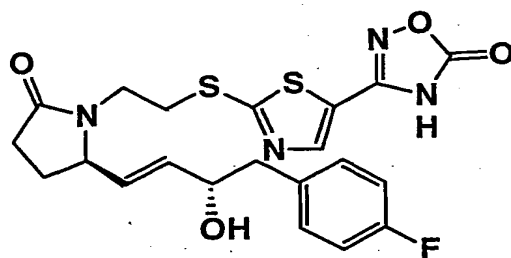
TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.19-7.15 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 5.74 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H),  
 5.50 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.40-  
 5 3.36 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.69-2.49 (m, 4H), 2.40-  
 2.34 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 5H)。

エステル加水分解 (実施例 2 の操作) は行なわなかった。

### 実施例 3 (ee)

- 10 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
 ロフェニル) - 5 - [5 - (5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール -  
 3 - イル) チアゾール - 2 - イル] - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19,  
 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

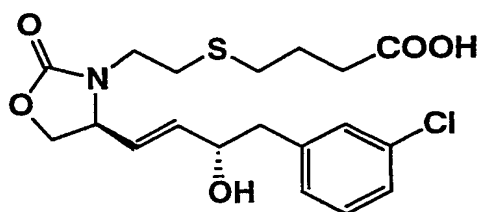


- 15 TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.2) ;  
 NMR(CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 2H),  
 5.72 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.14 (m,  
 1H), 3.68 (m, 1H), 3.65-3.10 (m, 3H), 2.91-2.67 (m, 2H), 2.46-2.11 (m, 3H), 1.72 (m,  
 1H)。

エステル加水分解（実施例 2 の操作）は行なわなかった。また、1, 2, 4-オキサジアゾール環の NH 基は Boc 基で保護しておき、最後に脱保護した。

### 5 実施例 3 (ff)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

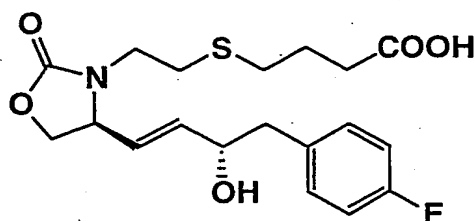


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.32-7.20 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 5.88 (dd, J = 15.4, 5.2 Hz, 1H), 5.56 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.50-4.29 (m, 2H), 4.43 (dd, J = 8.5, 8.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 8.5, 8.2 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.77-2.44 (m, 6H), 1.98-1.87 (m, 2H)。

15

### 実施例 3 (gg)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸

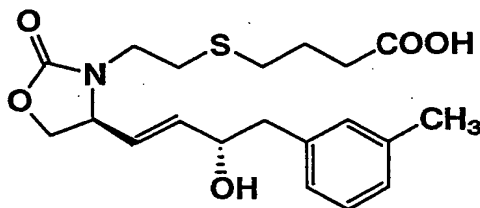


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.20-7.13 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.88 (dd, J = 15.4, 5.2 Hz, 1H),  
 5.57 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 4.42 (dd, J = 8.5, 8.2 Hz,  
 5 1H), 3.91 (dd, J = 8.5, 8.2 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H),  
 2.75-2.43 (m, 6H), 1.97-1.86 (m, 2H)。

### 実施例 3 (hh)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチル  
 10 フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-  
 10-オキサプロスト-13-エン酸



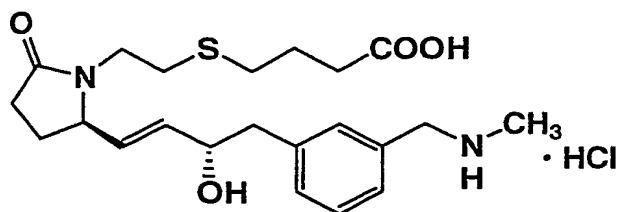
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-6.97 (m, 3H), 5.90 (dd, J = 15.4, 5.2 Hz, 1H),  
 15 5.57 (ddd, J = 15.4, 8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.51-4.28 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 8.2, 8.0 Hz, 1H),  
 3.45 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.89-2.44 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H)。

### 実施例 3 (ii)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチル

アミノメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア  
- 8-アザプロスト-13-エン酸・塩酸塩



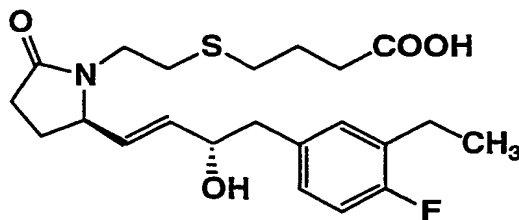
TLC: Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

5 NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 7.50-7.30 (m, 4H), 5.76 (dd, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.63-2.43 (m, 3H), 2.42-2.20 (m, 4H), 1.93-1.62 (m, 3H)。

ベンゼン環上のアミノ基はBoc基で保護しておき、最後に脱保護した。

### 10 実施例 3 (jj)

(15α, 13E)-9-oxo-15-hydroxy-16-(3-ethyl-4-fluorophenyl)-17,18,19,20-tetraol-5-thia-8-azaprost-13-enoic acid



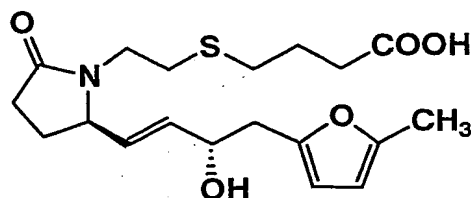
15 TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR: δ 7.08-6.93 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.52 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.87-2.18 (m, 11H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。



実施例 3 (k k)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (5 - メチル  
フラン - 2 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8  
- アザプロスト - 13 - エン酸



5

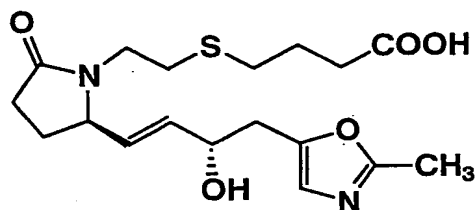
TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  5.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H),  
5.55 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.06  
(m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.75-2.18 (m, 12H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.72 (m, 1H)。

10

実施例 3 (l l)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (2 - メチル  
オキサゾール - 5 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チ  
ア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



15

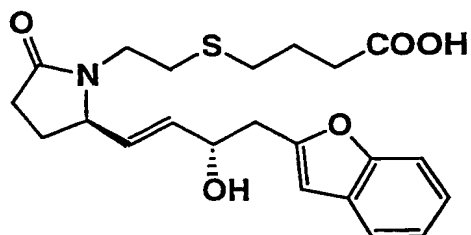
TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 18 : 2 : 1) ;

NMR :  $\delta$  6.95 (s, 1H), 5.80 (dd, J = 16, 5 Hz, 1H), 5.66 (dd, J = 16, 8 Hz, 1H),  
4.6-4.5 (m, 1H), 4.25-4.1 (m, 1H), 3.7-3.55 (m, 1H), 3.2-3.05 (m, 1H), 3.0-2.8 (m,  
2H), 2.75-2.5 (m, 7H), 2.5-2.35 (m, 4H), 2.35-2.2 (m, 1H), 2.0-1.85 (m, 2H), 1.85-1.7

(m, 1H)。

### 実施例 3 (mm)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

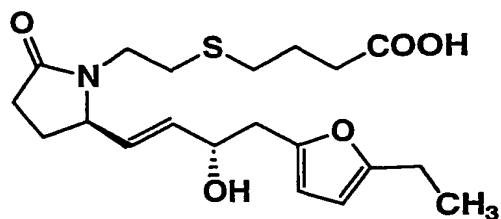


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.55-7.5 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.52 (s, 1H),  
 5.80 (dd, J = 15, 6 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 15, 8 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 6 Hz, 1H), 4.15-  
 4.05 (m, 1H), 3.58 (pent, J = 7 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.65-  
 2.3 (m, 8H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.75-1.6 (m, 1H)。

### 実施例 3 (nn)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (5 - エチルフラン - 2 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



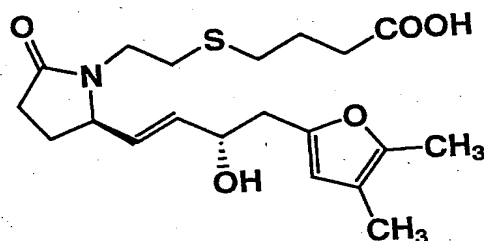
TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  6.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.55 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.71-2.18 (m, 12H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.72

5 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 3 (ooo)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4, 5-ジ  
メチルフラン-2-イル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
10 ア-8-アザプロスト-13-エン酸



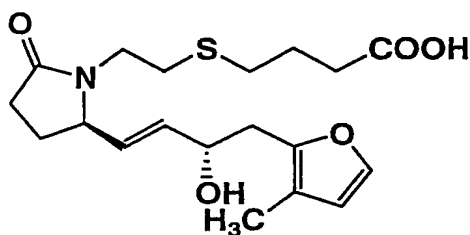
TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  5.89 (s, 1H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.86-2.09 (m, 15H),

15 1.99-1.63 (m, 6H)。

### 実施例 3 (pp)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチル  
フラン-2-イル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
20 ア-8-アザプロスト-13-エン酸

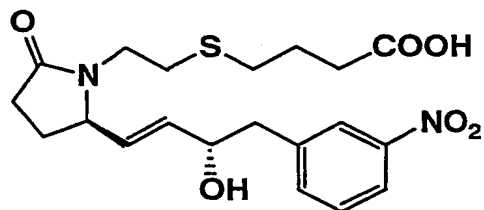


T L C : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R :  $\delta$  7.24 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.75 (dd,  $J = 16, 6$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 16, 9$  Hz, 1H), 4.53-4.44 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.83 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 2.72-2.32 (m, 8H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.0-1.8 (m, 5H), 1.81-1.64 (m, 1H)。

### 実施例 3 (q q)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - ニトロ  
フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザブ  
ロスト - 13 - エン酸



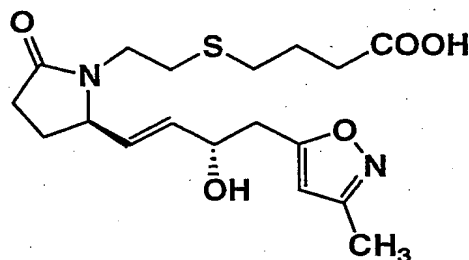
T L C : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R :  $\delta$  8.01 (m, 1H), 7.60-7.42 (m, 3H), 5.78 (dd,  $J = 15.0, 5.4$  Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J = 15.0, 8.4$  Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.10-2.18 (m, 13H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 1H)。

### 実施例 3 (r r)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチル

イソオキサゾール-5-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

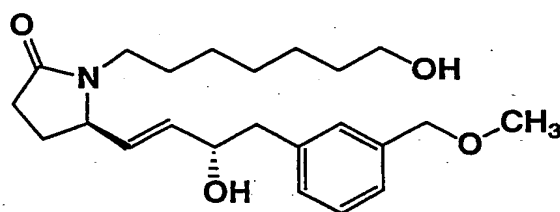


TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- 5 NMR:  $\delta$  5.96 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.00-3.20 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 3H), 2.75-2.20 (m, 12H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.71 (m, 1H)。

#### 実施例 4

- 10 (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン-1-オール



- 15 実施例 1 で製造した化合物 (220 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に水素化ホウ素リチウム (23 mg) を室温に加え、室温で 2.5 時間、50℃で 3 時間攪拌した。放冷後、溶液にエタノールおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ

チル：メタノール＝50：1→10：1）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（171mg）を得た。

TLC：Rf 0.16（酢酸エチル：メタノール＝85：15）；

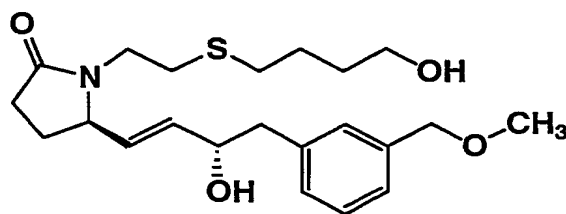
NMR： $\delta$  7.38-7.11 (m, 4H), 5.73 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 15.3, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 3H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.53-3.37 (m, 4H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.46-2.12 (m, 3H), 1.94 (bs, 1H), 1.78-1.20 (m, 12H)。

#### 実施例 4 (a)～実施例 4 (w)

- 10 実施例 1 で製造した化合物の代わりに、相当するカルボン酸エステル誘導体を用いて、実施例 4 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

#### 実施例 4 (a)

- 15 (15 $\alpha$ , 13E)－9－オキソ－15－ヒドロキシ－16－（3－メトキシメチルフェニル）－17, 18, 19, 20－テトラノール－5－チア－8－アザプロスト－13－エン－1－オール

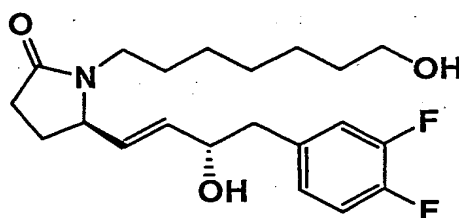


TLC：Rf 0.18（酢酸エチル：メタノール＝50：1）；

- 20 NMR： $\delta$  7.35-7.10 (m, 4H), 5.77 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15, 9Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.9-2.75 (m, 2H), 2.7-2.45 (m, 4H), 2.4-2.3 (m, 2H), 2.3-2.15 (m, 1H), 2.1-1.9 (br, 2H), 1.8-1.5 (m, 5H)。

実施例 4 (b)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 4 - ジ  
フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロ  
5 スト - 13 - エン - 1 - オール

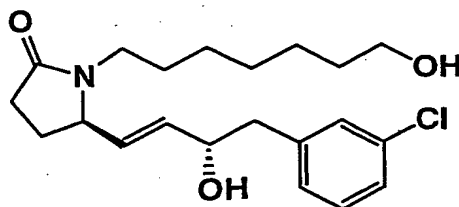


TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.15-7.00 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 5.50  
(dd, J = 15.4, 9.3 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48  
10 (m, 1H), 2.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.46-2.26 (m, 2H), 2.22 (m, 1H),  
1.76-1.20 (m, 11H)。

実施例 4 (c)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロ  
15 フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 1  
3 - エン - 1 - オール



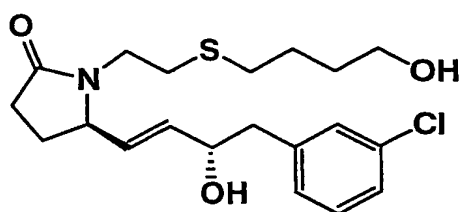
TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.24-7.18 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 5.71 (dd, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 5.48

(ddd,  $J = 15.4, 8.2, 0.8$  Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.63 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.77-1.20 (m, 11H)。

#### 5 実施例 4 (d)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-オール



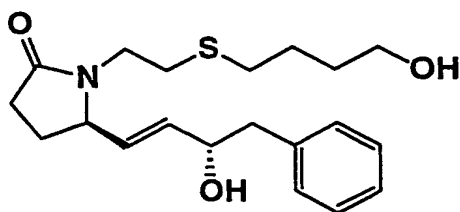
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.29-7.19 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 5.74 (dd,  $J = 15.4, 5.8$  Hz, 1H), 5.49 (dd,  $J = 15.4, 8.5$  Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.68-2.47 (m, 4H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.09 (br. s, 1H), 1.75-1.58 (m, 5H)。

15

#### 実施例 4 (e)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-オール



20

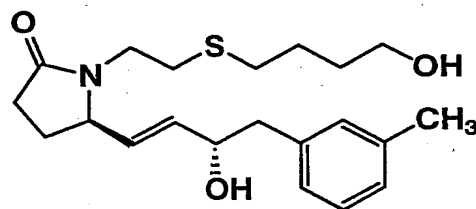


TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.37-7.16 (m, 5H), 5.76 (dd, J = 15.4, 5.8Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.84 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.67-2.43 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 5H)。

#### 実施例 4 (f)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-オール

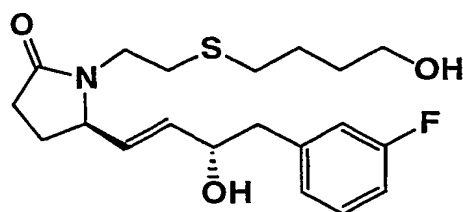


TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.21 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.19-6.97 (m, 3H), 5.76 (dd, J = 15.4, 5.8Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.67-2.48 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 5H)。

#### 実施例 4 (g)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-オール

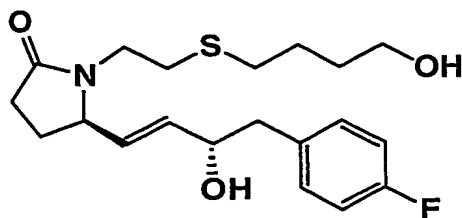


T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.29 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.4, 5.8Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.84 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.66-2.54 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 5H)。

#### 実施例 4 (h)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
プロスト - 13 - エン - 1 - オール

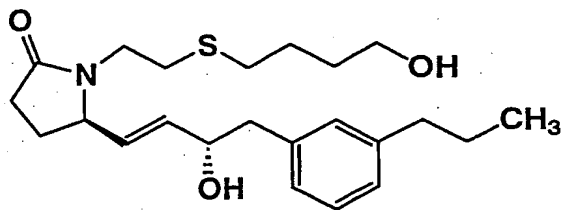


T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.20-7.13 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 5.74 (dd, J = 15.4, 5.5Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.4Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.9Hz, 2H), 2.66-2.48 (m, 4H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 5H)。

#### 実施例 4 (i)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - プロピルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール



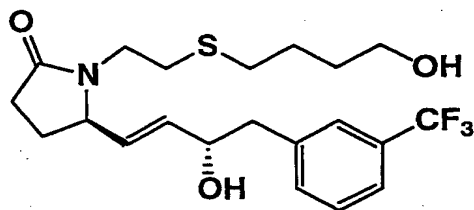
5 TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.0, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.73-2.43 (m, 8H), 2.41-2.10 (m, 3H), 1.90 (bs, 1H), 1.80-1.75 (m, 6H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 4 (j)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール



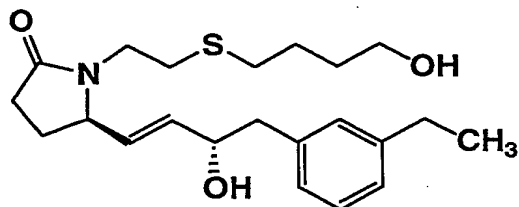
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.60-7.30 (m, 4H), 5.76 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (ddd, J = 15.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 3H), 3.06-2.83 (m, 3H), 2.72-2.50 (m, 4H), 2.42-2.00 (m, 5H), 1.80-1.53 (m, 5H)。

実施例 4 (k)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - エチル  
 フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザブ  
 5 ロスト - 13 - エン - 1 - オール

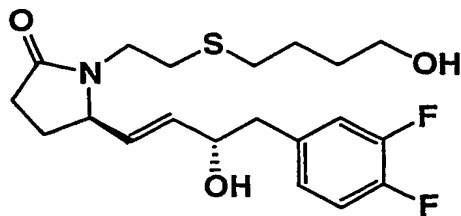


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.24 (m, 1H), 7.13-6.98 (m, 3H), 5.78 (dd, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H), 5.52  
 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 3H), 3.00  
 10 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 6H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.25 (m, 1H),  
 1.77-1.60 (m, 5H), 1.23 (t, J = 7.7 Hz, 3H)。

実施例 4 (l)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 4 - ジ  
 15 フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8  
 - アザブロスト - 13 - エン - 1 - オール



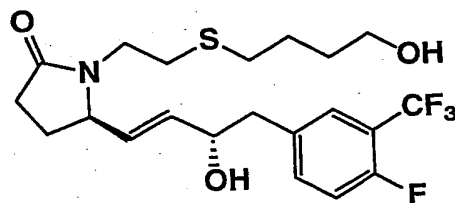
TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.15-7.00 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 5.52

(dd,  $J = 15.4, 8.5$  Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.80 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.68-2.48 (m, 4H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.77-1.60 (m, 5H)。

5 実施例 4 (m)

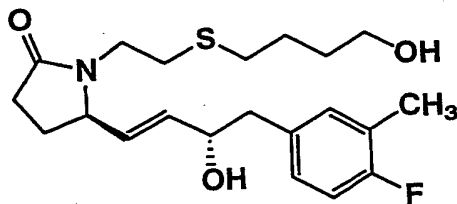
(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.52-7.34 (m, 2H), 7.15 (dd,  $J = 9.6, 9.6$  Hz, 1H), 5.76 (dd,  $J = 15.3, 5.4$  Hz, 1H), 5.53 (ddd,  $J = 15.3, 8.7, 0.9$  Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.74-3.54 (m, 3H), 3.26-1.40 (m, 17H)。

15 実施例 4 (n)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール



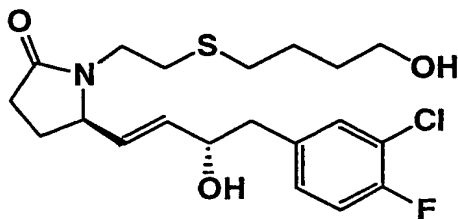
T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.06-6.90 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.74-3.56 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.86-2.16 (m, 12H), 2.00-1.44 (m, 7H)。

5

#### 実施例 4 (o)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール



10

T L C : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

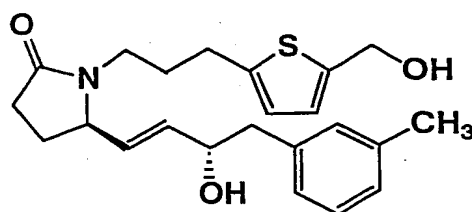
NMR :  $\delta$  7.26 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 5.74 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.7, 0.9 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.78-3.56 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.84-1.86 (m, 10H), 1.82-1.54 (m, 6H)。

15

#### 実施例 4 (p)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール

20    ル

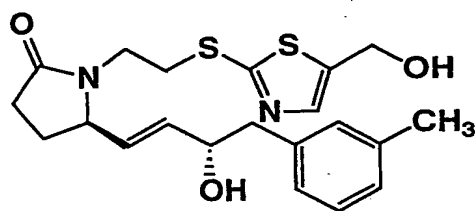


TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.19 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.08-6.94 (m, 3H), 6.79 (d, J = 3.3Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.3Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 15.4, 6.0Hz, 1H), 5.43 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 5H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 3H)。

#### 実施例 4 (q)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチル  
フェニル) - 5 - (5 - ヒドロキシメチルチアゾール - 2 - イル) - 1, 2,  
3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロス  
ト - 13 - エン

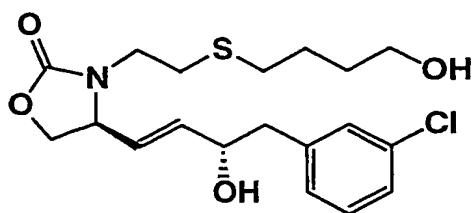


TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.48 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8Hz, 1H), 7.1-6.95 (m, 3H), 5.68 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 15, 9Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.34 (q, J = 6Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7Hz, 1H), 3.7-3.6 (m, 1H), 3.4-3.15 (m, 3H), 2.77 (d, J = 6Hz, 2H), 2.4-2.1 (m, 6H), 1.8-1.6 (m, 1H)。

実施例 4 (r)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン-1-オール



5

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

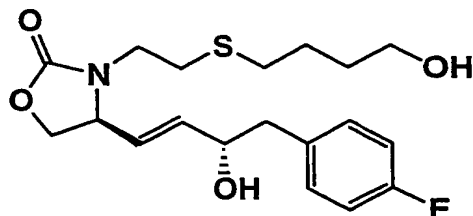
NMR :  $\delta$  7.32-7.20 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 5.86 (dd, J = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 5.56 (ddd, J = 15.4, 8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.48-4.29 (m, 2H), 4.43 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.82 (d,

10 J = 6.0 Hz, 2H), 2.75-2.56 (m, 4H), 1.78-1.54 (m, 4H)。

実施例 4 (s)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ-10-オキサプロスト-13-エン-1-オール

15



TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

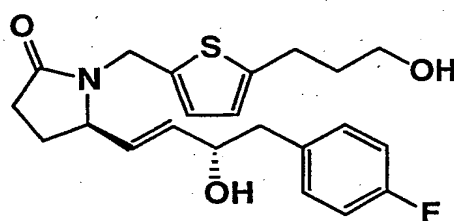
NMR :  $\delta$  7.20-7.13 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 5.87 (dd, J = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 5.57 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 4.43 (dd, J = 8.5, 8.2 Hz,



1H), 3.91 (dd,  $J = 8.5, 8.2$  Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.74-2.55 (m, 4H), 1.78-1.62 (m, 4H)。

#### 実施例 4 (t)

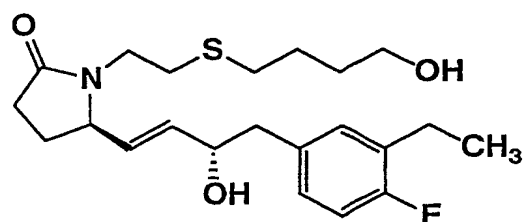
- 5 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
ロフェニル) - 3, 7 - (2, 5 - インターチエニレン) - 4, 5, 6, 1  
7, 18, 19, 20 - ヘプタノル - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 -  
オール



- 10 T L C : R f 0.46 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.25-7.1 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.66 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J =$   
3 Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J = 16, 6$  Hz, 1H), 5.47 (dd,  $J = 16, 9$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 15$  Hz,  
1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.88 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 3.70 (t,  $J = 6$  Hz,  
2H), 2.95-2.8 (m, 4H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.25-2.1 (m, 1H), 2.0-1.85 (m, 2H), 1.8-1.6  
15 (m, 1H)。

#### 実施例 4 (u)

- (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - エチル  
- 4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノル - 5 - チ  
20 ア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール

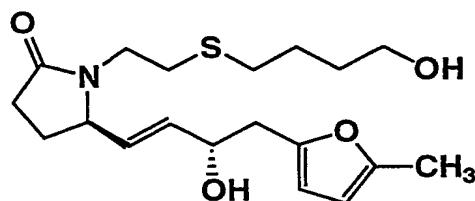


T L C : R f 0.28 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

N M R :  $\delta$  7.06-6.91 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (ddd, J = 15.6, 9.0, 1.5 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.84-  
 5 2.43 (m, 8H), 2.41-2.19 (m, 3H), 1.90 (bs, 2H), 1.80-1.60 (m, 5H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 4 (v)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシー - 16 - (5 - メチル  
 10 フラン - 2 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8  
 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール

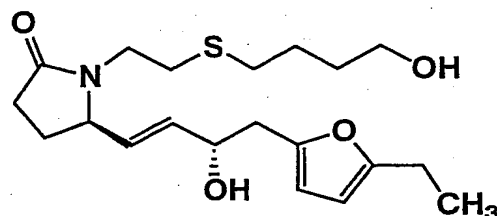


T L C : R f 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

N M R :  $\delta$  5.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H),  
 15 5.55 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 3H),  
 3.06 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.71-2.50 (m, 4H), 2.43-2.09 (m, 7H), 1.92-1.56 (m,  
 6H)。

#### 実施例 4 (w)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (5 - エチル  
フラン - 2 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8  
- アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール



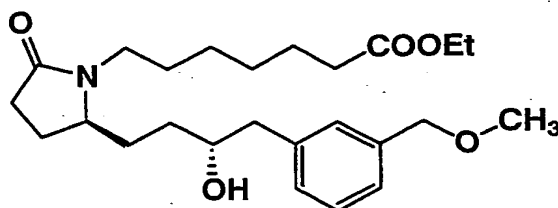
5 TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  6.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.72-2.45 (m, 6H), 2.42-2.10 (m, 4H), 2.00-1.59 (m, 6H), 1.21 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 5

(15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチル  
フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスタン酸・  
エチルエステル



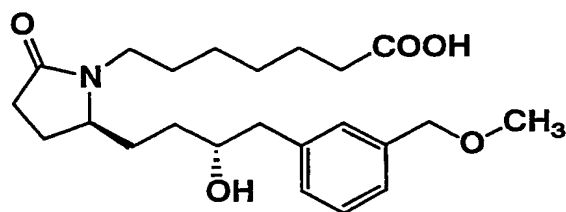
15

アルゴン雰囲気下、実施例 1 で製造した化合物 (440 mg) のエタノール (10 mL) 溶液にパラジウム炭素 (44 mg) を加え、水素置換し、4 時間攪拌した。反応後、触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 50 : 1  $\rightarrow$  2

0 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (384 mg) を得た。  
TLC : Rf 0.16 (酢酸エチル : メタノール = 85 : 15)。

#### 実施例 6

- 5 (15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチル  
フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスタン酸



- 10 実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 5 で製造した化合物 (227 mg) を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物 (173 mg) を得た。

TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.38-7.11(m, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.00-2.64 (m, 3H), 2.50-2.03 (m, 5H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.86-1.20 (m, 13H)。

15

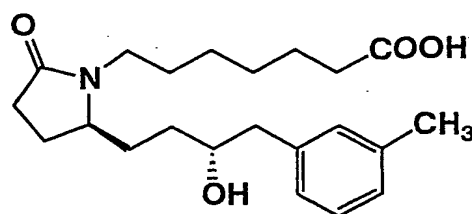
#### 実施例 6 (a) ~ 実施例 6 (c)

実施例 1 で製造した化合物の代わりに、相当するカルボン酸エステル誘導体を用いて、実施例 5 → 実施例 6 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

20

#### 実施例 6 (a)

(15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル)  
- 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスタン酸

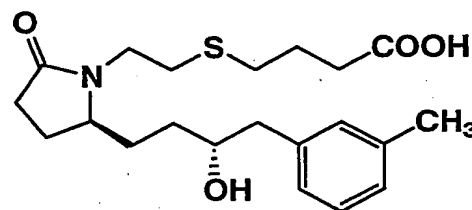


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.22 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 1H),  
 5 2.34 (s, 3H), 2.40-1.20 (m, 18H)。

#### 実施例 6 (b)

(15 $\alpha$ )-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-17,18,19,20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスタン酸

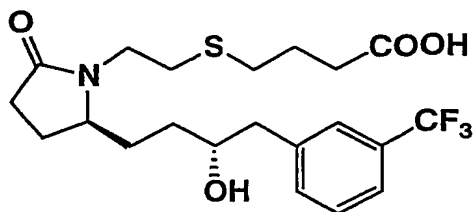


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08-6.98 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.40 (br s, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.80-2.30 (m, 10H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (m, 1H),  
 15 2.00-1.40 (m, 7H)。

#### 実施例 6 (c)

(15 $\alpha$ )-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル)-17,18,19,20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスタン酸



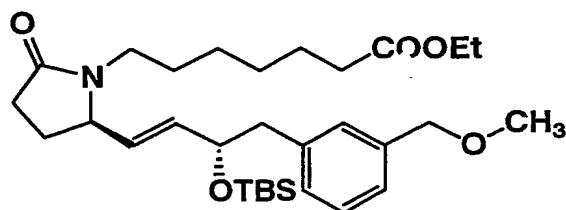
TLC : R<sub>f</sub> 0.6 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.57-7.39 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.92-2.67 (m, 4H), 2.65-2.34 (m, 6H), 2.16 (m, 1H), 2.00-1.47 (m, 7H)。

5

### 参考例 1 2

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - (  $\epsilon$  - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 16 - ( 3 - メトキシメチルフェニル ) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・エチルエステル



10

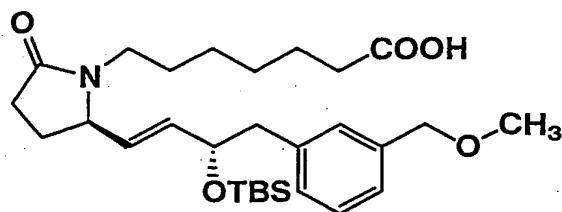
実施例 1 で製造した化合物 (1.26 g) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液を氷冷し、イミダゾール (275 mg) および  $\epsilon$  - ブチルジメチルシリルクロライド (446 mg) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液を加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (3.39 g) を得た。

15

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (酢酸エチル)。

### 参考例 1 3

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

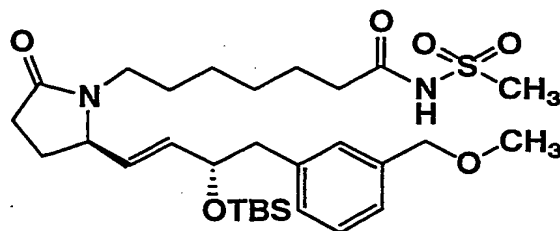


- 5 参考例 12 で製造した化合物 (420 mg) をメタノールおよびテトラヒドロフラン (2 mL + 2 mL) の混合溶媒に溶解後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を塩酸で酸性に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (398 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1)。

#### 参考例 14

- 15 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - (t - ブチルジメチルシリルオキシ) - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸 N - メシルアミド

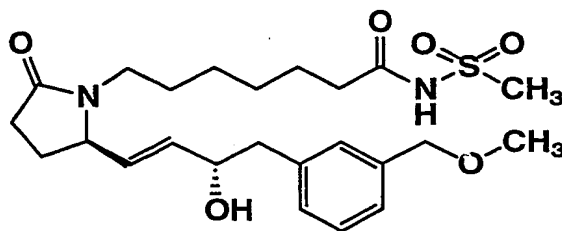


参考例 13 で製造した化合物 (90 mg) の塩化メチレン (1 mL) 溶液にメタンスルホン酸アミド (41 mg)、ジメチルアミノピリジン (32 m

- g) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・一塩酸塩 (67 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (100 mg) を得た。
- TLC: R<sub>f</sub> 0.23 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3)。

### 実施例 7

- (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸 N-メシルアミド



- 参考例 14 で製造した化合物 (100 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (0.35 mL ; 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を冷塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3 → クロロホルム: メタノール = 10 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (35 mg) を得た。
- TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム: メタノール = 8 : 1) ;
- NMR:  $\delta$  9.97 (brs, 1H), 7.38-7.08 (m, 4H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.40



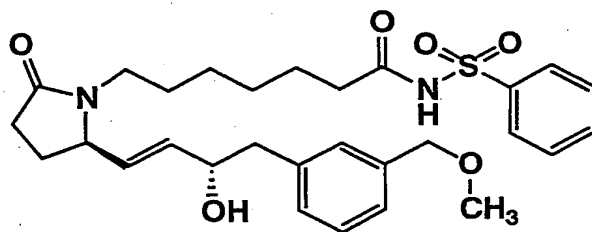
(m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.06-2.72 (m, 3H), 2.52-2.10 (m, 5H), 1.86-1.12 (m, 10H)。

### 実施例 7 (a) ~ 実施例 7 (d)

- 参考例 13 で製造した化合物または相当するカルボン酸誘導体、およびメ  
 5 タンスルホン酸アミドの代わりに相当するスルホン酸アミド誘導体を用いて、  
 参考例 14 → 実施例 7 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物  
 を得た。

### 実施例 7 (a)

- 10 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メトキ  
 シメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロ  
 スト - 13 - エン酸 N - フェニルスルホニルアミド



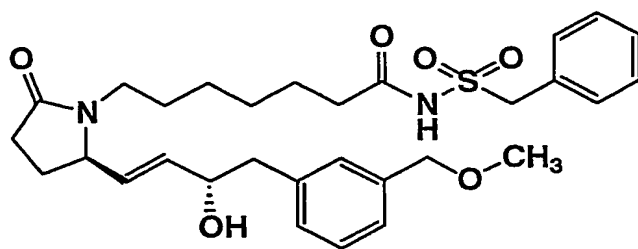
TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

- 15 NMR :  $\delta$  9.84 (brs, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.68-7.46 (m, 3H), 7.38-7.08 (m, 5H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.06-2.68 (m, 3H), 2.54-2.12 (m, 5H), 1.90-1.06 (m, 10H)。

### 20 実施例 7 (b)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メトキ  
 シメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロ

ストー 13-エン酸 N-ベンジルスルホニルアミド

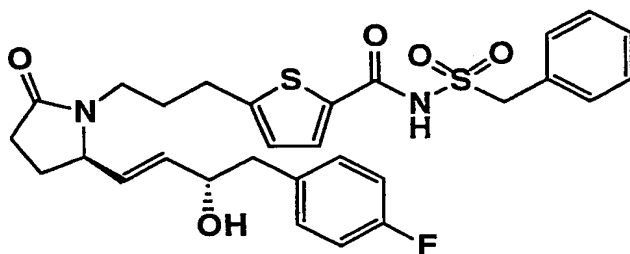


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR :  $\delta$  9.46 (brs, 1H), 7.46-7.04 (m, 9H), 5.71 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.46  
5 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.37  
(s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00-2.62 (m, 3H), 2.40-2.06 (m, 5H), 1.82-1.08 (m, 10H)。

#### 実施例 7 (c)

(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオ  
10 ロフェニル)-1,5-(2,5-インターチエニレン)-2,3,4,1  
7,18,19,20-ヘプタノール-8-アザプロスト-13-エン酸 N  
-ベンジルスルホニルアミド

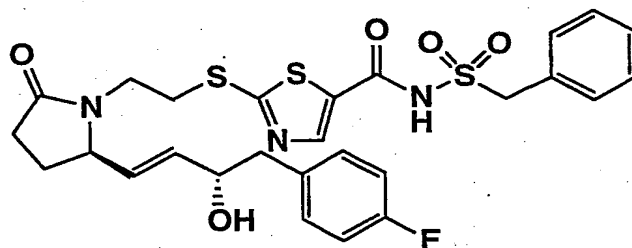


TLC : R<sub>f</sub> 0.12 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR :  $\delta$  9.15 (br. s, 1H), 7.52 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.18-7.11 (m,  
2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 5.43  
(ddd, J = 15.4, 8.8, 1.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.41 (m,  
1H), 2.86-2.74 (m, 5H), 2.38-2.07 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 3H)。

実施例 7 (d)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
ロフェニル) - 5 - (5 - ベンジルスルフォニルカルバモイルチアゾール  
2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 -  
5    2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 -  
チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

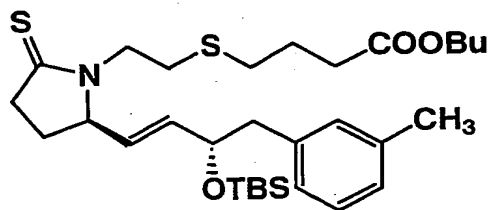


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.2) ;

NMR :  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.34 (s, 5H), 7.18-7.07 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 5.71 (dd,  
10 J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.03  
(m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.25-  
2.03 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 1H)。

参考例 15

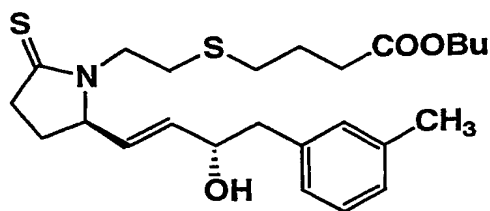
15 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - チオキソ - 15 - t - ブチルジメチルシリルオキ  
シ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノル  
- 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・ブチルエステル



(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - t - ブチルジメチルシリルオキシ  
 シー - 16 - (3 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノル  
 - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・ブチルエステル (170 m  
 g ; 実施例 1 で製造した化合物の代わりに (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ  
 5 - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 17, 18, 19,  
 20 - テトラノル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・ブチルエ  
 ステルを用いて、参考例 12 と同様の操作に付すことにより、製造した。) の  
 トルエン (2 mL) 溶液に、2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1,  
 3 - ジチア - 2, 4 - ジホスフェタン - 2, 4 - ジスルフィド (ローソン  
 10 (Lawesson) 試薬) (74 mg) を加え、50°C で 1 時間攪拌した。放冷後、  
 反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =  
 5 : 1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (175 mg) を得た。  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

#### 15 実施例 8

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - チオキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチ  
 ルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノル - 5 - チア - 8 - アザ  
 プロスト - 13 - エン酸・ブチルエステル



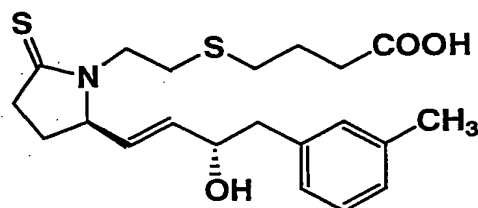
20 参考例 15 で製造した化合物 (160 mg) のテトラヒドロフラン (1.4 mL)  
 L) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.4 mL ; 1.0 M テトラヒ  
 ドロフラン溶液) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アン  
 モニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水

で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→酢酸エチル）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（110mg）を得た。  
TLC：Rf 0.38（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

5

### 実施例 9

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - チオキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



10

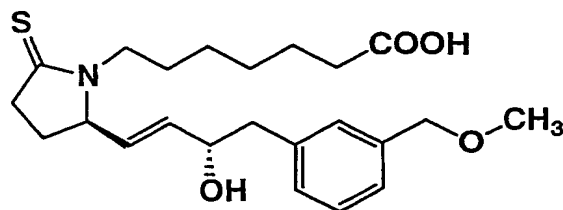
実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 8 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC：Rf 0.40（クロロホルム：メタノール＝8：1）；

15 NMR： $\delta$  7.22 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.11-6.95 (m, 3H), 5.82 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.10-2.39 (m, 12H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 3H)。

### 実施例 9 (a)

20 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - チオキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



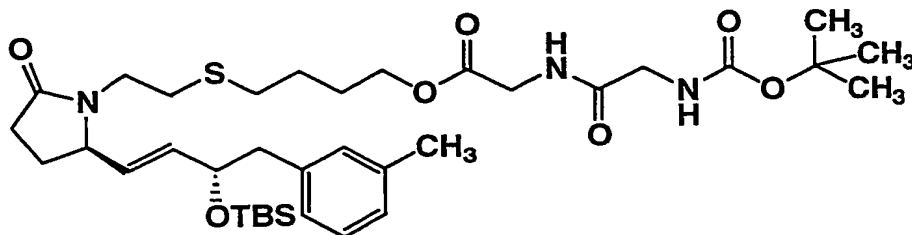
(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステルの代わりに、  
 5 参考例12で製造した化合物を用いて、参考例15→実施例8→実施例9と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (メタノール:クロロホルム=1:10);

NMR:  $\delta$  7.40-7.10 (m, 4H), 5.82 (dd, J = 15.4, 5.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 15.4, 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.25 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.38-3.10  
 10 (m, 1H), 3.10-2.75 (m, 4H), 2.40-2.15 (m, 2H), 2.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.20 (m, 10H)。

#### 参考例16

(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-イル tert-ブトキシカルボ  
 15 ニルグリシルグリシネート



(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-tert-ブチルジメチルシリルオキシ

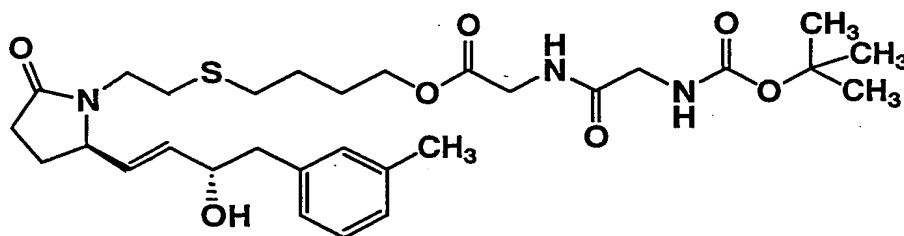
- シ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-オール (170 mg; 実施例 3 (j) で製造した化合物のメチルエステルの 15 位の水酸基を *t*-ブチルジメチルシリル基 (TBS 基) で保護した後、実施例 4 と同様の操作に付すことにより、製造した。) をジクロロメタンおよびジメチルホルムアミド (2 mL + 1 mL) の混合溶媒に溶解後、*t*-ブトキシカルボニルグリシルグリシン (96 mg)、メチル 3-メチル-2-フルオロピリジニウムトシレート (257 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
- 10 抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2 → 酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (170 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1)。

15

### 実施例 10

- (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-イル *t*-ブトキシカルボニルグリシルグリシネート
- 20 ート

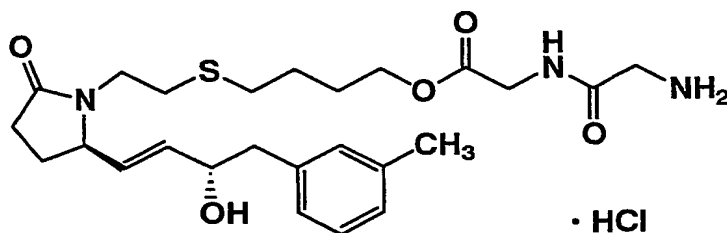


参考例 16 で製造した化合物 (170 mg) のジオキサン (0.14 mL) 溶液

に 1 N 塩酸 (0.04 mL) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を飽和食塩水に  
 注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧  
 濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸  
 エチル = 1 : 2 → 酢酸エチル → クロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精  
 5 製し、下記物性値を有する本発明化合物 (100 mg) を得た。  
 T L C : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1)。

### 実施例 1 1

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチル  
 10 フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザブ  
 ロスト - 13 - エン - 1 - イル グリシルグリシネート・一塩酸塩



実施例 10 で製造した化合物 (65 mg) のベンゼン (0.55 mL) 溶液に、  
 4 N 塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (0.14 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。  
 15 反応混合物をトルエンと共沸し、下記物性値を有する本発明化合物 (54 mg) を得た。

T L C : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

N M R (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.15 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.08-6.94 (m, 3H), 5.70 (dd, J =  
 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.24-4.07 (m, 3H),  
 20 4.06-3.94 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 2.95-2.12 (m, 14H), 1.82-1.54 (m,  
 5H)。



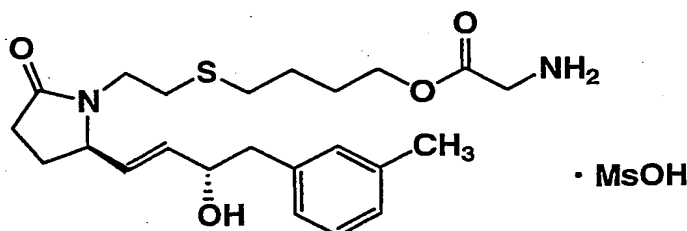
実施例 11 (a) ~ 実施例 11 (c)

トリプトキシカルボニルグリシルグリシンの代わりに相当するアミノ酸誘導体を用いて、参考例 16 → 実施例 10 → 実施例 11 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

5

実施例 11 (a)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-イル グリシネート・メシル酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

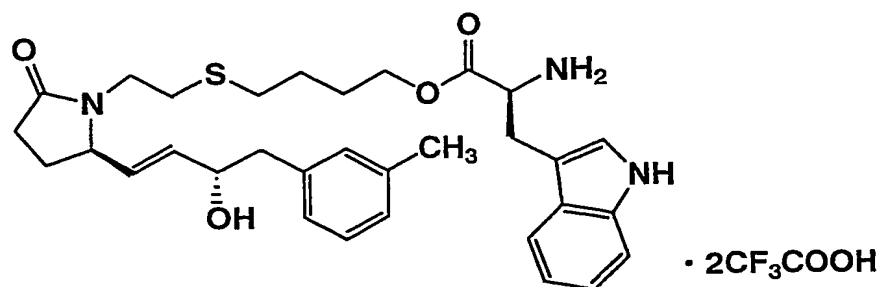
NMR(CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.15 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.06-6.94 (m, 3H), 5.70 (dd, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.37 (ddd, J = 15.3, 8.7, 0.9 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.27 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (m, 1H), 2.96-2.10 (m, 15H), 1.88-1.54 (m, 5H)。

15

実施例 11 (b)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-イル トリプトファネート・ニトリフルオロ酢酸塩

20

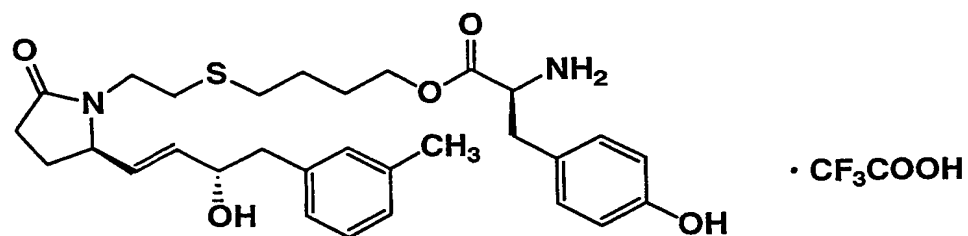


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24-6.92 (m, 7H), 5.67 (dd, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 15.6, 9.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.28-4.00 (m, 3H), 3.52-3.30 (m, 3H), 2.94-2.60 (m, 3H), 2.56-2.08 (m, 10H), 1.74-1.32 (m, 5H)。

#### 実施例 11 (c)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシー - 16 - (3 - メチル  
フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザブ  
ロスト - 13 - エン - 1 - イル チロシネート・トリフルオロ酢酸塩

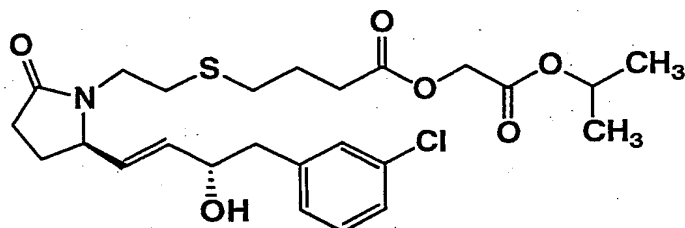


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 8 : 1) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.22-6.92 (m, 6H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.69 (dd, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.96-2.06 (m, 13H), 1.80-1.48 (m, 5H)。

#### 実施例 12

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・イソプロピルオキシカルボニルメチルエステル



- 5 実施例 3 (b) で製造した化合物 (31.5mg) のジメチルホルムアミド (0.7 mL) 溶液に 2-ブロモ酢酸・イソプロピルエステル (16.5mg) および炭酸カリウム (16mg) を加え、60℃で、1.5 時間攪拌した。放冷後、反応液に水および酢酸エチルを加えた。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製し、下記
- 10 物性値を有する本発明化合物 (35mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

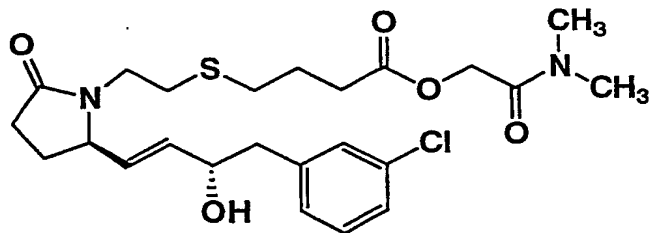
- NMR :  $\delta$  7.32-7.20 (m, 3H), 7.14-7.06 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.6 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.12 (m,
- 15 1H), 3.62 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.71-2.50 (m, 6H), 2.41 - 2.19 (m, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

#### 実施例 12 (a) ~ 実施例 12 (c)

- 実施例 3 (b) で製造した化合物または相当するカルボン酸誘導体、およ
- 20 び 2-ブロモ酢酸・イソプロピルエステルの代わりに相当するハライド誘導体を用いて、実施例 12 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

実施例 12 (a)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロ  
フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ  
5 プロスト-13-エン酸・ジメチルアミノカルボニルメチルエステル

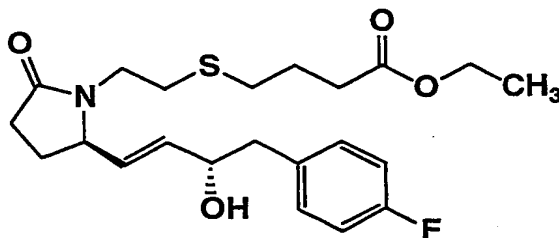


TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.28-7.19 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H),  
5.54 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.54  
10 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.78-2.53  
(m, 6H), 2.40-2.18 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 1H)。

実施例 12 (b)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオ  
15 ロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザ  
プロスト-13-エン酸・エチルエステル



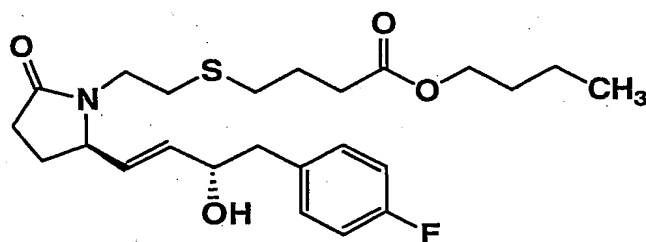
TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.21-7.14 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 5.75 (dd,  $J = 15.6, 6.0$  Hz, 1H), 5.50 (dd,  $J = 15.6, 8.4$  Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.70-2.18 (m, 9H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.79-1.60 (m, 1H), 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

5

### 実施例 12 (c)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・ブチルエステル



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

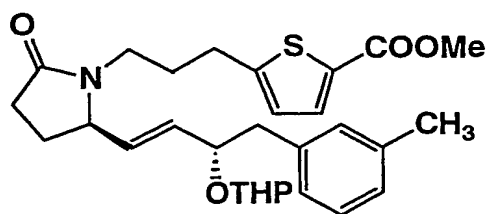
NMR :  $\delta$  7.2-7.1 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 5.75 (dd,  $J = 15, 6$  Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J = 15, 8$  Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.07 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.7-3.55 (m, 1H), 3.05-2.9 (m, 1H), 2.82 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.7-2.45 (m, 4H), 2.4-2.3 (m, 4H), 2.3-2.15 (m, 1H), 2.0 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.8-1.65 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.45-1.3 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7$  Hz, 3H)。

15

### 参考例 17

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 16 - (3 - メチルフェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・メチルエステル

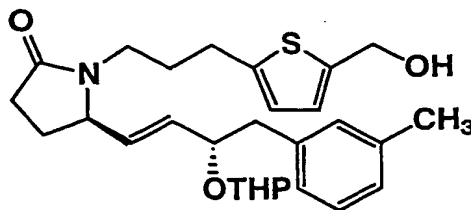
20



(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチ  
 ルフェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 2, 3, 4, 1  
 7, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・メ  
 5 チルエステル (111 mg; 実施例 2 (ww) で製造した化合物のメチルエ  
 ステル) のトルエン (2 mL) 溶液にジヒドロピラン (0.5 mL) および p -  
 トルエンスルホン酸 (1 mg) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応溶液に  
 水、および酢酸エチルを加えた。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、  
 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物 (146 mg) を得  
 10 た。

#### 参考例 18

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル  
 オキシ) - 16 - (3 - メチルフェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターチ  
 15 エニレン) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザ  
 プロスト - 13 - エン - 1 - オール

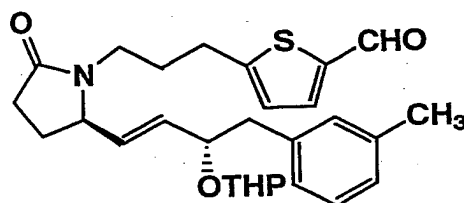


参考例 17 で製造した化合物 (146 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 mL)  
 L) 溶液にリチウムボロハイドライド (62 mg) を加え、50 °C で 7 時間

撈拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えた。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物 (101mg) を得た。

# 5 参考例 19

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル  
オキシ) - 16 - (3 - メチルフェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターチ  
エニレン) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザ  
プロスト - 13 - エン - 1 - アール



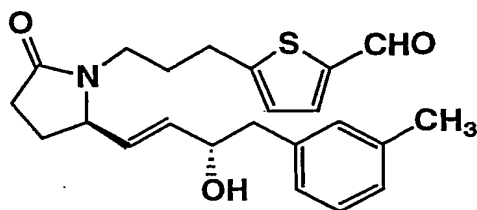
10

アルゴン雰囲気下、参考例 18 で製造した化合物 (100mg) を酢酸エチルおよびジメチルスルホキシド (1mL + 1.5mL) の混合溶媒に溶解後、ジイソプロピルエチルアミン (0.22mL) を加え、0℃に冷却し、三酸化硫黄・ピリジン錯体 (100mg) をゆっくり加え、15分間撈拌した。反応液に  
15 水および酢酸エチルを加えた。有機層を 1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (103mg) を得た。  
TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル)。

# 20 実施例 13

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチル  
フェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 2, 3, 4, 17,  
18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - アー

ル



参考例 19 で製造した化合物 (100 mg) をアセトニトリルおよびメタノール (1 mL + 0.5 mL) の混合溶媒に溶解後、0.1 N 塩酸を加え、35℃で 1 時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1 → 酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (70 mg) を得た。

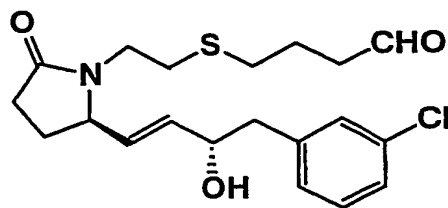
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  9.80 (s, 1H), 7.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.93 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 15.4, 5.8 Hz, 1H), 5.48 (ddd, J = 15.4, 8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 5H), 2.47-2.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.88-1.64 (m, 3H)。

15

### 実施例 13 (a)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン-1-アール



20



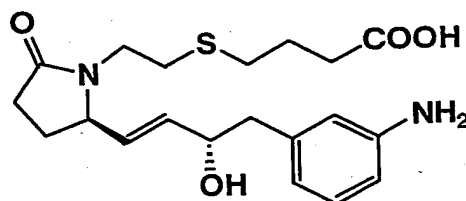
実施例 2 (ww) で製造した化合物のメチルエステルの代わりに実施例 3 (b) で製造した化合物のメチルエステルを用いて、参考例 17 → 参考例 18 → 参考例 19 → 実施例 13 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.13 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 5) ;  
 NMR :  $\delta$  9.80 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.09 (m, 1H), 5.75 (dd, J = 15.6, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.6, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70-2.20 (m, 9H), 2.00-1.60 (m, 3H)。

10

#### 実施例 14

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-アミノフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸



15

- (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-ニトロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル (90 mg ; 参考例 4 で製造した化合物の代わりに 9-オキソ-12-ホルミル-13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスタン酸・ブチルエステル、および 3-(3-メトキシメチルフェニル)-2-オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステルの代わりに 3-(3-ニトロフェニル)-2-オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステルを用いて、参考例

5 → 実施例 1 と同様の操作に付すことにより製造した。) をメタノール (1.4 mL)、テトラヒドロフラン (0.9 mL)、水 (0.45 mL) および酢酸 (0.27 mL) の混合溶媒に溶解後、アルゴン気流下、亜鉛 (37 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製し、得られた化合物を実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物 (44 mg) を得た。

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.15-7.04 (m, 1H), 6.64-6.50 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00-3.55 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 2.80-2.19 (m, 11H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 1H)。

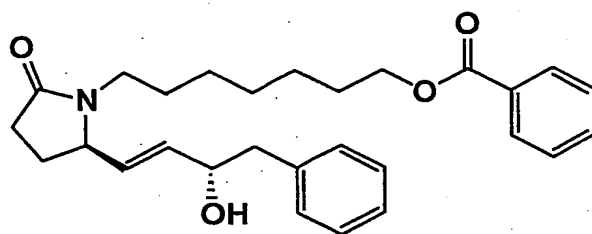
15 実施例 15 (a) ~ 実施例 15 (c)

- (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - t - ブチルジメチルシリルオキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オールの代わりに (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - t - ブチルジメチルシリルオキシ - 16 - フェニル - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール、および t - ブトキシカルボニルグリシルグリシンの代わりに相当するカルボン酸誘導体を用いて、参考例 16 → 実施例 10 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

- 25 なお、実施例 15 (c) においては、さらに実施例 11 と同様の操作を行なった。

実施例 15 (a)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1 - ベンゾイルオキシ - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - フェニル - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

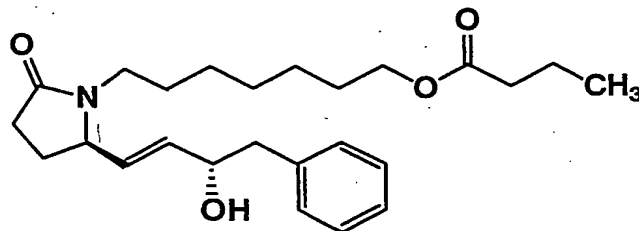
NMR :  $\delta$  8.05-8.02 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 5H), 5.73 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.45-2.10 (m, 3H), 1.80-1.20 (m, 11H)。

10

実施例 15 (b)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1 - ブタノイルオキシ - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - フェニル - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン

15



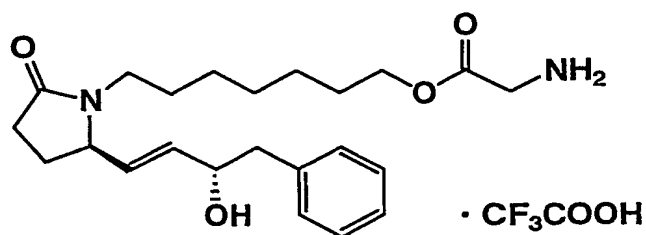
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.34-7.19 (m, 5H), 5.73 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 5.49 (ddd, J = 15.3,

8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.45-2.10 (m, 5H), 1.80-1.20 (m, 13H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

# 5 実施例 15 (c)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1 - (2-アミノアセチルオキシ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン・トリフルオロメタンスルホン酸塩

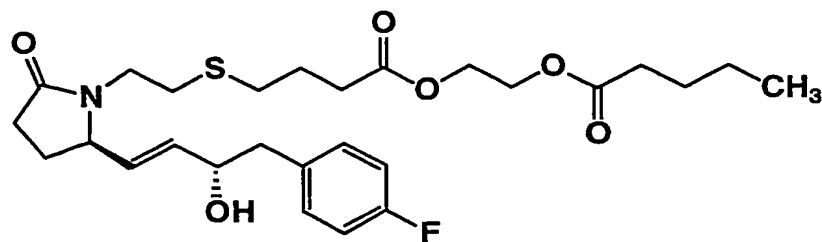


10 1 LC : Rf 0.10 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.32-7.17 (m, 5H), 5.72 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.77 (br, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.40-2.10 (m, 3H), 1.75-1.15 (m, 11H)。

# 15 実施例 16

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・2-ペンタノイルオキシエチルエステル



実施例 3 (1) で製造した化合物 (100 mg)、2-ペンタノイルオキシエタノール (370 mg) およびトリエチルアミン (0.071 mL) を酢酸エチル (1.3 mL) に溶解後、5 分間攪拌した。反応液に 1-メタンスルホニルオキシベンゾトリアゾール (65 mg) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3 → 酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (110 mg) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.23-7.15 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.10 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.68-2.20 (m, 11H), 1.96-1.83 (m, 3H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.41-1.29 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

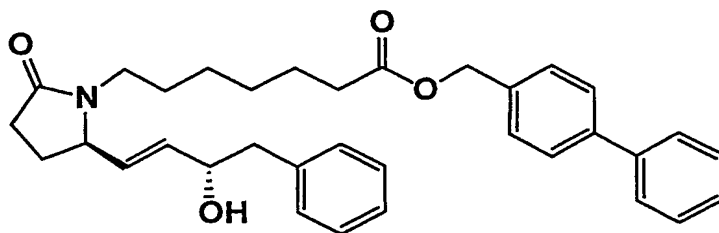
#### 実施例 16 (a) ~ 実施例 16 (k)

実施例 3 で製造した化合物または相当するカルボン酸誘導体、および 2-ペンタノイルオキシエタノールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 16 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

20

#### 実施例 16 (a)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸・4-フェニルベンジルエステル

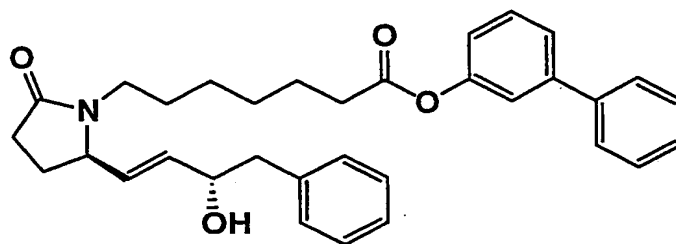


T L C : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

N M R :  $\delta$  7.63-7.56 (m, 4H), 7.48-7.18 (m, 10H), 5.71 (dd, J = 15.4, 5.8Hz, 1H),  
 5.46 (ddd, J = 15.4, 8.2, 1.1Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.44 (m,  
 5 1H), 2.82 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.70-  
 1.61 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 6H)。

#### 実施例 16 (b)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - フェニル - 1  
 10 7, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・3  
 - フェニルフェニルエステル

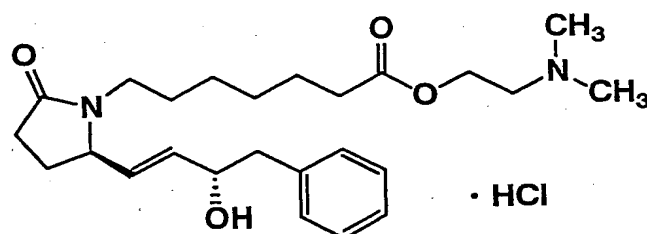


T L C : R f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

N M R :  $\delta$  7.61-7.55 (m, 2H), 7.48-7.17 (m, 11H), 7.05 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 15.4,  
 15 5.8Hz, 1H), 5.48 (ddd, J = 15.4, 8.5, 1.1Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.48 (m,  
 1H), 2.83 (d, J = 6.6Hz, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.59 (t, J = 7.4Hz, 2H), 2.41-2.34 (m,  
 2H), 2.21 (m, 1H), 1.81-1.62 (m, 3H), 1.54-1.22 (m, 6H)。

実施例 16 (c)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸・2-ジメチルアミノエチルエステル・塩酸塩



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1);

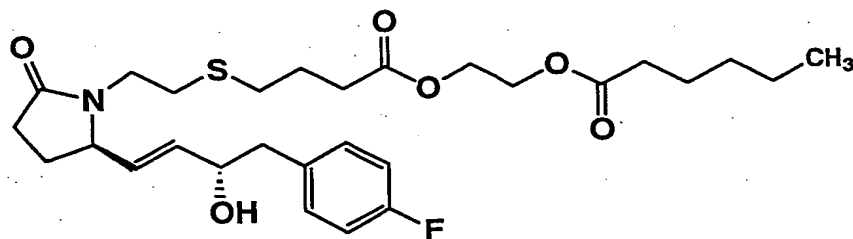
NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.30-7.12 (m, 5H), 5.68 (dd, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.43-4.29 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.38-3.20 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 7H), 2.72 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.44-2.17 (m, 5H), 1.76-1.56 (m, 3H),

10 1.55-1.18 (m, 6H)。

実施例 16 (d)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・2-ヘキサノイルオキシエチルエステル

15



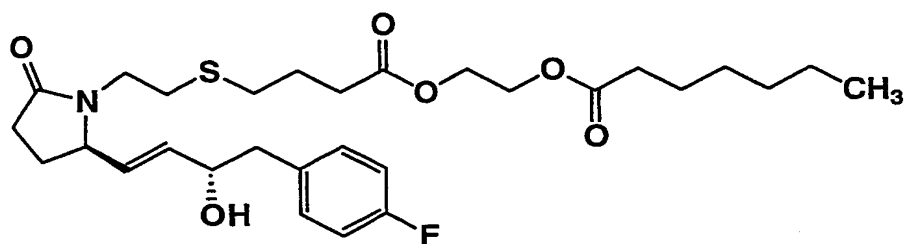
TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (酢酸エチル);

NMR:  $\delta$  7.21-7.12 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H),

5.51 (dd,  $J = 15.0, 8.6$  Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.10 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.70-2.14 (m, 11H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.79-1.55 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 4H), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

# 5 実施例 16 (e)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・2 - ヘプタノイルオキシエチルエステル



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル) ;

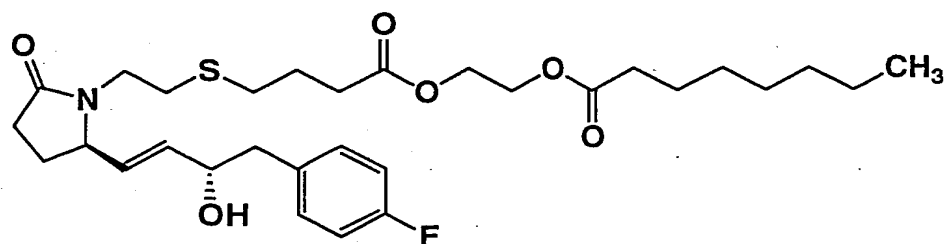
NMR :  $\delta$  7.21-7.13 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 2H), 5.75 (dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 1H), 5.50 (dd,  $J = 15.0, 8.4$  Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.10 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.68-2.16 (m, 11H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 6H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

15

# 実施例 16 (f)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・2 - オクタノイルオキシエチルエステル



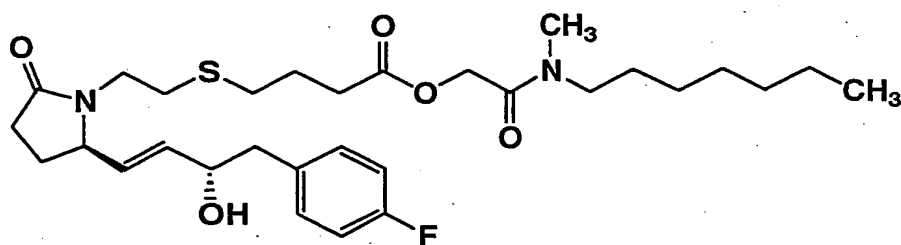


TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.22-7.12 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H),  
 5.51 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.18-4.07 (m, 1H),  
 5 3.70-3.57 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.82 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.70-2.50 (m, 4H),  
 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.18 (m, 5H), 1.98-1.86 (m, 3H), 1.80-1.50 (m, 3H),  
 1.40-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 16 (g)

- 10 (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
 ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
 プロスト - 13 - エン酸・N - ヘプタノイル - N - メチルカルバモイルメチ  
 ルエステル

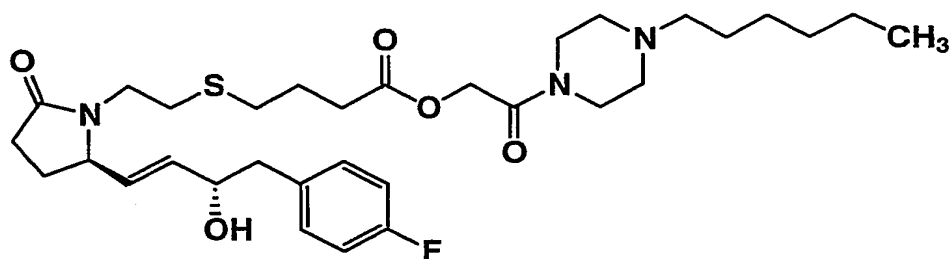


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.21-7.14 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 2H), 5.75 (ddd, J = 15.0, 5.4, 1.2 Hz,  
 1H), 5.53 (dd, J = 15., 8.7 Hz, 1H), 4.73-4.65 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.13 (m, 1H),  
 3.58 (m, 1H), 3.39-3.24 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.93-2.77 (m, 5H),  
 2.71-2.15 (m, 9H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.78-1.42 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.95-

0.82 (m, 3H)。

### 実施例 16 (h)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
5 ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
プロスト - 13 - エン酸・(4 - ヘキシルピペラジシン - 1 - イル) カルボニ  
ルメチルエステル



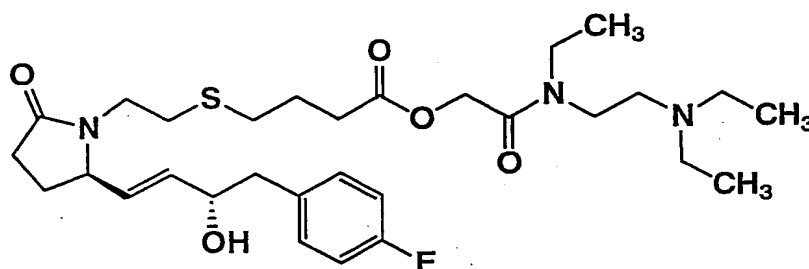
TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR :  $\delta$  7.22-7.12 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H),  
5.52 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H),  
3.70-3.50 (m, 3H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H),  
2.72-2.5 (m, 6H), 2.5-2.2 (m, 9H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 1H), 1.58-1.41  
(m, 2H), 1.41-1.22 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

### 実施例 16 (i)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
プロスト - 13 - エン酸・N - エチル - N - (2 - ジエチルアミノエチル)  
20 カルバモイルメチルエステル

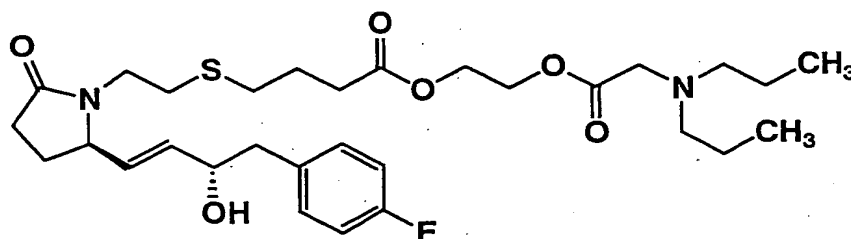


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.25-7.10 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1H),  
 5.60-5.45 (m, 1H), 4.79 and 4.71 (s, 2H), 4.38 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz,  
 5 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.45-3.20 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.0 Hz,  
 2H), 2.75-2.40 (m, 10H), 2.40-2.15 (m, 4H), 2.05-1.85 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H),  
 1.22 and 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 16 (j)

- 10 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
 ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
 プロスト - 13 - エン酸・2 - (2 - (ジプロピルアミノ) アセチルオキシ)  
 エチルエステル

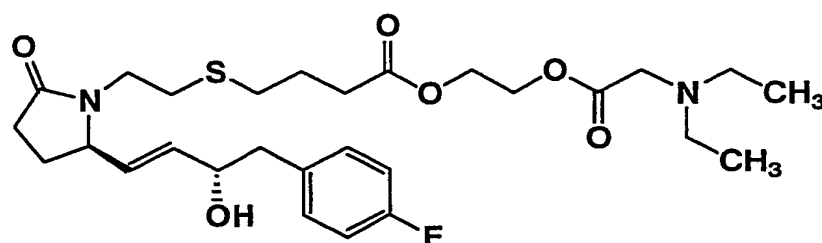


- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.21-7.15 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H),  
 5.50 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 4H), 4.10 (m, 1H),  
 3.60 (m, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65-2.19 (m, 13H),

1.97-1.84 (m, 3H), 1.78-1.40 (m, 5H), 0.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H)。

### 実施例 16 (k)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
5 ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
プロスト - 13 - エン酸・2 - (2 - (ジエチルアミノ) アセチルオキシ)  
エチルエステル

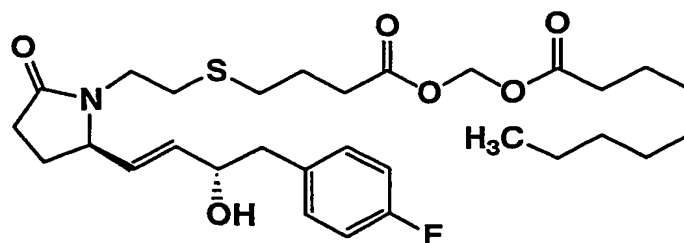


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR :  $\delta$  7.20-7.14 (m, 2H), 7.06-6.95 (m, 2H), 5.75 (cd,  $J = 15.3, 5.7$  Hz, 1H),  
5.50 (dd,  $J = 15.3, 8.4$  Hz, 1H), 4.42-4.20 (m, 5H), 4.10 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.34 (s,  
2H), 2.97 (m, 1H), 2.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.70-2.17 (m, 13H), 2.00-1.83 (m, 3H),  
1.70 (m, 1H), 1.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H)。

### 15 実施例 17

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
プロスト - 13 - エン酸・ノナノイルオキシメチルエステル



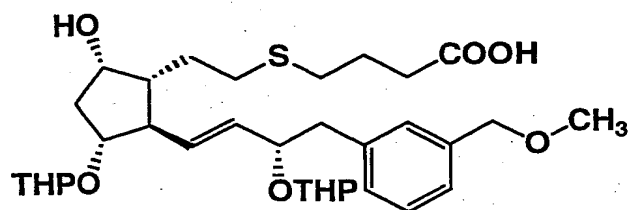
実施例 3 (b) で製造した化合物の代わりに実施例 3 (1)、および 2-ブロモ酢酸・イソプロピルエステルの代わりにノナノイルオキシメチルクロライドを用いて、実施例 12 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

NMR :  $\delta$  7.21-7.12 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 2H), 5.81-5.69 (m, 3H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.00-2.78 (m, 3H), 2.69-2.17 (m, 11H), 2.00-1.50 (m, 4H), 1.40-1.19 (m, 10H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

# 10 参考例 20

(9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-ヒドロキシ-11, 15-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 16 - (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸



15

(9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-ヒドロキシ-11, 15-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 16 - (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル (5 g ; WO00/03980 号の参考例 28 記載の化合物) の

20 メタノール (8 mL) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.1 mL) を加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷してから 2 N 塩酸を加えて弱酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する標題化合

物を得た。得られた残渣は精製せずに、次の反応に使用した。

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル) ;

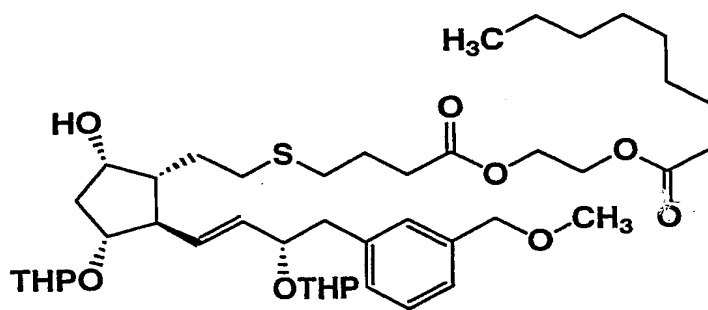
NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.7-5.3 (m, 2H), 4.8-3.1 (m, 9H), 3.5-3.1 (m, 5H), 3.0-2.0 (m, 10H), 2.0-1.3 (m, 18H)。

5

### 参考例 2 1

(9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9 - ヒドロキシ - 11, 15 - ビス (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エ

10 ン酸・2 - ノナノイルオキシエチルエステル



参考例 2 0 で製造した化合物のジメチルホルムアミド (16 mL) 溶液に、ノナン酸・2 - ブロモエチルエステル (2.35 g)、ヨウ化ナトリウム (121 mg) 炭酸カリウム (1.67 g) を加えた。反応混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (6.33 g) を得た。

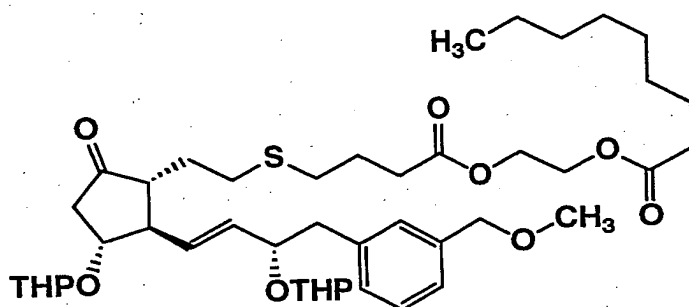
20 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.7-5.3 (m, 2H), 4.75-4.45 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.27 (s,

4H), 4.3-3.7 (m, 3H), 3.5-3.2 (m, 5H), 3.0-2.7 (m, 2H), 2.6-2.4 (m, 6H), 2.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.3-2.0 (m, 1H), 2.0-1.2 (m, 31H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

## 参考例 2 2

- 5 (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 11, 15 - ビス (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・2 - ノナノイルオキシエチルエステル



- 10 参考例 2 1 で製造した化合物 (6.33 g) の酢酸エチル (28 mL) 溶液に、氷冷下で、ジイソプロピルエチルアミン (8.35 mL) を加えた。混合物に三酸化硫黄・ピリジン錯体 (3.82 g) のジメチルスルホキシド (14 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を 20 分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
- 15 し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.12 g) を得た。

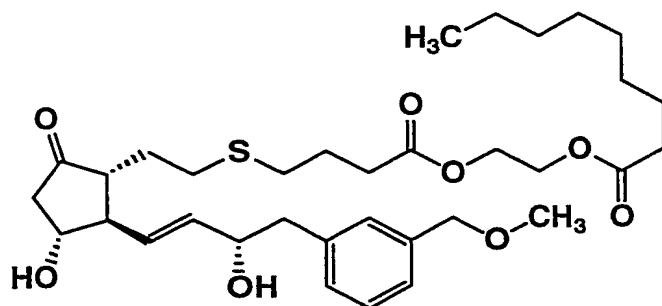
TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.8-5.25 (m, 2H), 4.8-4.5 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.4-3.75

- 20 (m, 8H), 3.55-3.2 (m, 5H), 3.0-2.65 (m, 3H), 2.65-2.4 (m, 7H), 2.4-2.05 (m, 4H), 1.95-1.2 (m, 28H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

## 実施例 18

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13 $E$ ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ノナノイルオキシエチルエステル



参考例 22 で製造した化合物 (5.12 g) のメタノール (26 mL)、1, 2-ジメトキシエタン (26 mL)、アセトニトリル (26 mL) 混合溶液に、0.1N 塩酸 (26 mL) を加えた。反応混合物を 35℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 3 → 1 : 4 → 酢酸エチル) によって精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (2.71 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 3H), 5.76 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 3H), 4.26 (s, 4H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.15-3.08 (br, 1H), 2.91 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.6, 7.5 Hz, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.13 (m, 4H), 1.95-1.82



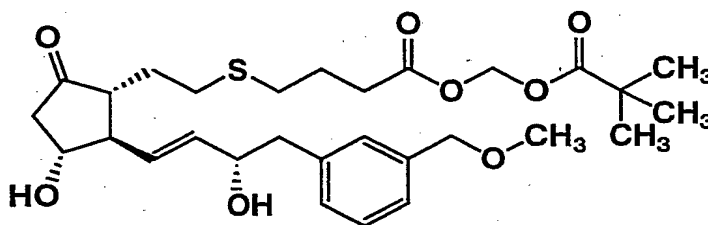
(m, 3H), 1.74-1.60 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 10H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 18 (a) ~ 18 (q)

5 ノナン酸・2-ブロモエチルエステルの代わりに、相当するハロゲン化物を用いて、参考例 21 → 参考例 22 → 実施例 18 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

### 実施例 18 (a)

10 (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・ピバロイルオキシメチルエステル



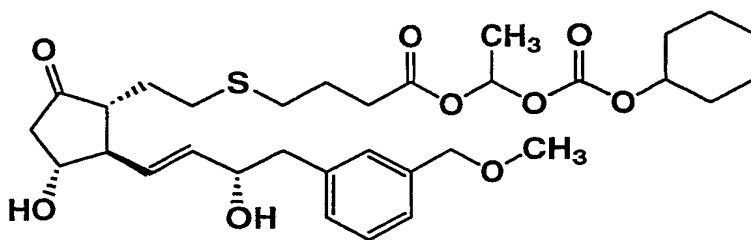
TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR :  $\delta$  7.33-7.10 (m, 4H), 5.74 (s, 2H), 5.73 (dd, J = 15, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15, 8.7, 0.7 Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.90 (dd, J = 13, 5.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13, 6.9 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 19, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 2.62-2.43 (m, 6H), 2.38-2.12 (m, 3H), 1.95-1.81 (m, 3H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

### 実施例 18 (b)

20 (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・1-シクロヘキシルオキシカルボニ

ルオキシエチルエステル



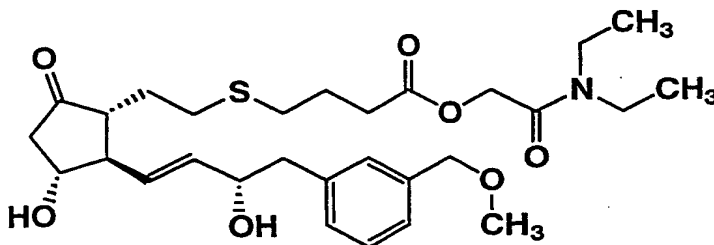
TLC : Rf 0.63 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.33-7.09 (m, 4H), 6.75 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 15, 6.3 Hz, 1H),

- 5 5.53 (dd, J = 15, 8.6 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.48-4.34 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.88 (dd, J = 14, 5.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 14, 6.9 Hz, 1H), 2.69 (ddd, J = 19, 7.6, 1.0 Hz, 1H), 2.64-2.41 (m, 6H), 2.37-2.12 (m, 3H), 1.98-1.17 (m, 14H), 1.51 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 18 (c)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・N, N-ジエチルアミノカルボニルメチルエステル



15

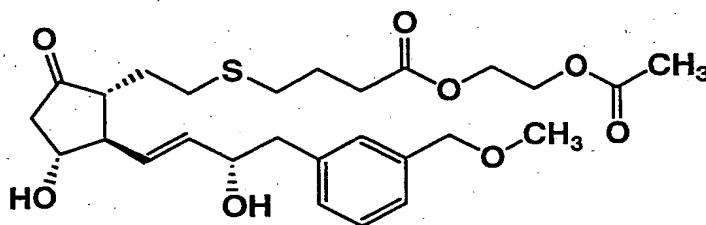
TLC : Rf 0.18 (酢酸エチル : メタノール = 50 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.76 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.5-4.4 (m, 1H), 3.90 (q, J = 8Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (q,

$J = 7\text{Hz}$ , 2H), 3.24 (q,  $J = 7\text{Hz}$ , 2 H), 2.95-2.8 (m, 2H), 2.69 (dd,  $J = 18$ , 7Hz, 1H), 2.65-2.5 (m, 6H), 2.4-2.1 (m, 4H), 2.4-1.8 (m, br), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.75-1.6 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H), 1.15 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 3H)。

# 5. 実施例 18 (d)

(11  $\alpha$ , 15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-アセチルオキシエチルエステル



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル) ;

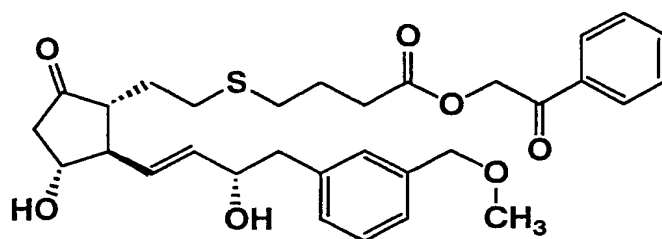
NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.76 (dd,  $J = 15$ , 6Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 15$ , 8Hz, 1H), 4.5-4.4 (m, 3H), 4.27 (s, 4H), 3.94 (brq, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.05-3.0 (br, 1H), 2.91 (dd,  $J = 14$ , 6Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 14$ , 7Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 18$ , 7Hz, 1H), 2.65-2.5 (m, 2H), 2.51 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (t,  $J = 7\text{Hz}$ , 2H), 2.4-2.1 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.95-

15 1.8 (m, 3H), 1.8-1.6 (m, 1H)。

# 実施例 18 (e)

(11  $\alpha$ , 15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・ベンゾイルメチルエステル

20

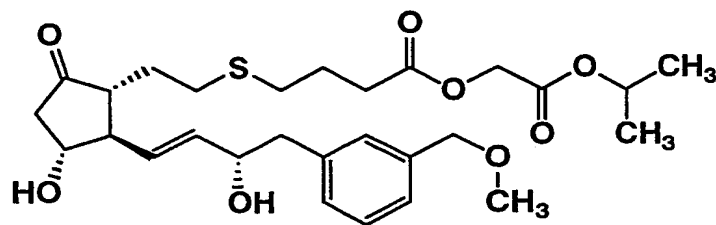


T L C : R f 0.32 (酢酸エチル) ;

N M R :  $\delta$  7.92-7.88 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.34-7.10 (m, 4H), 5.77 (dd, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H),  
 5 4.50-4.38 (m, 3H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.87-2.54 (m, 9H), 2.41-2.18 (m, 3H), 2.04-1.84 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H)。

#### 実施例 18 (f)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 1  
 10 6 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノ  
 ル - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・イソプロピルオキシカルボニルメチ  
 ルエステル

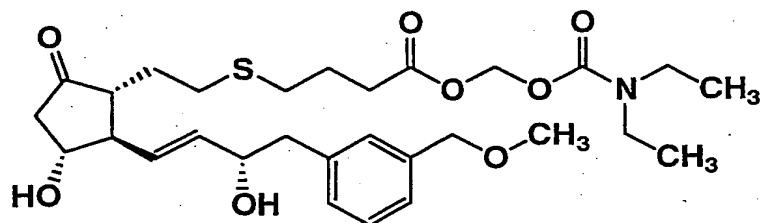


T L C : R f 0.30 (酢酸エチル) ;

15 N M R :  $\delta$  7.35-7.12 (m, 4H), 5.75 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.47-4.37 (m, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.05-2.50 (m, 10H), 2.39-2.14 (m, 4H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

実施例 18 (g)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・N, N-ジエチルアミノカルボニルオキシメチルエステル

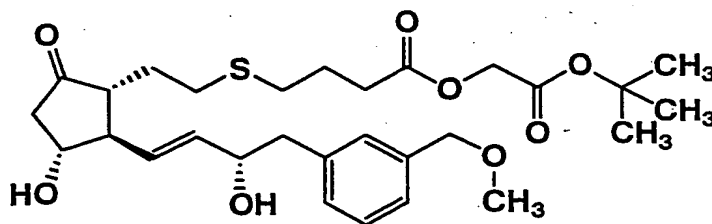


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.76 (s, 2H), 5.75 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.5-4.35 (m, 3H), 3.93 (brq, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.4-3.2 (m, 4H), 2.95-2.8 (m, 2H), 2.70 (dd, J = 19, 8Hz, 1H), 2.65-2.45 (m, 6H), 2.4-2.1 (m, 4H), 1.95-1.8 (m, 4H), 1.75-1.6 (m, 1H), 1.2-1.05 (m, 6H)。

実施例 18 (h)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・tert-ブチルオキシカルボニルメチルエステル

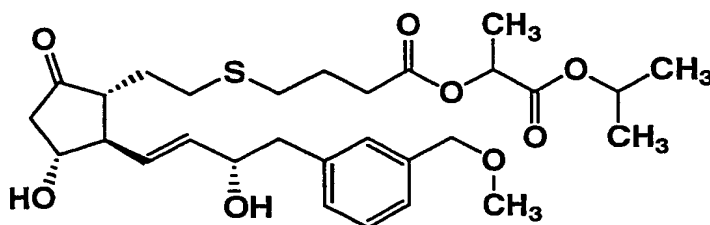


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.12 (m, 4H), 5.73 (dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 1H), 5.51 (dd,  $J = 15.0, 8.0$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.43-4.35 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.42-3.20 (m, 4H), 2.89-2.15 (m, 11H), 1.95-1.60 (m, 6H), 1.47 (s, 9H)。

### 5 実施例 18 (i)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・1-イソプロピルオキシカルボニルエチルエステル



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (酢酸エチル) ;

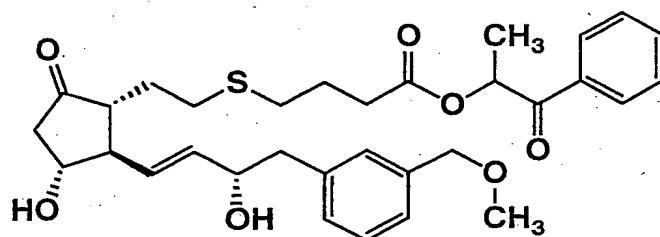
NMR :  $\delta$  7.36-7.12 (m, 4H), 5.76 (dd,  $J = 15.0, 5.4$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 15.0, 8.4$  Hz, 1H), 5.10-4.97 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 3H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.97-2.14 (m, 12H), 1.97-1.61 (m, 7H), 1.46 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.27 and 1.23 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H)。

15

### 実施例 18 (j)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・1-ベンゾイルエチルエステル

20

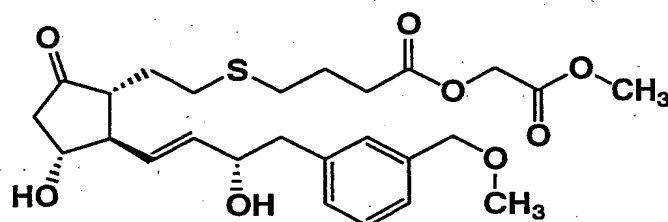


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 5.95 (q, J = 7.20 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 15.3, 5.7, 4.2 Hz, 1H), 5.52 (ddd, J = 15.3, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 3H), 4.09-3.94 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.02-2.13 (m, 14H), 1.97-1.65 (m, 4H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 18 (k)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メトキシカルボニルメチルエステル

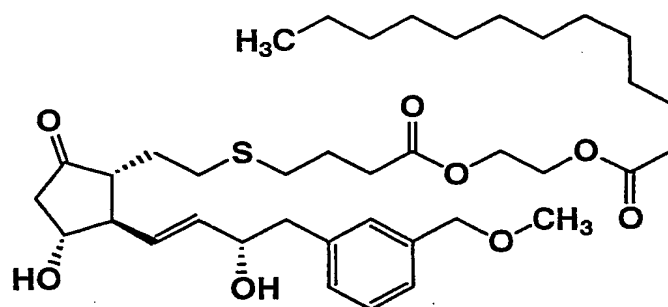


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.32-7.15 (m, 4H), 5.74 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.24 (brs, 1H), 2.91-2.51 (m, 8H), 2.41-2.14 (m, 4H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H)。

#### 実施例 18 (l)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-トリデカノイルオキシエチルエステル



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.77 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.5-4.4 (m, 3H), 4.25 (s, 4H), 4.0-3.9 (brq, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 14, 5Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 14, 7Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 19, 8Hz, 1H), 2.65-2.5 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7Hz, 2H), 2.4-2.1 (m, 5H), 1.95-1.8 (m, 3H), 1.75-1.5 (m, 3H), 1.4-1.2 (m, 18H), 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H)。

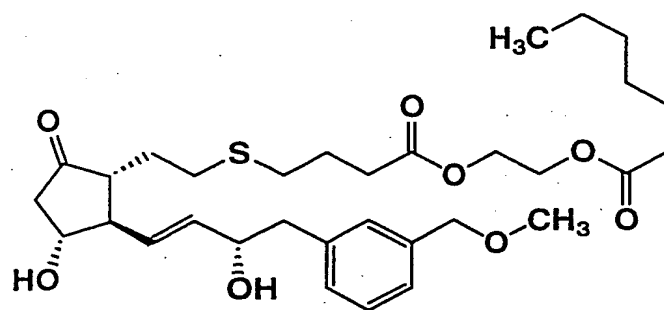
10

### 実施例 18 (m)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ヘプタノイルオキシエチルエステル

15



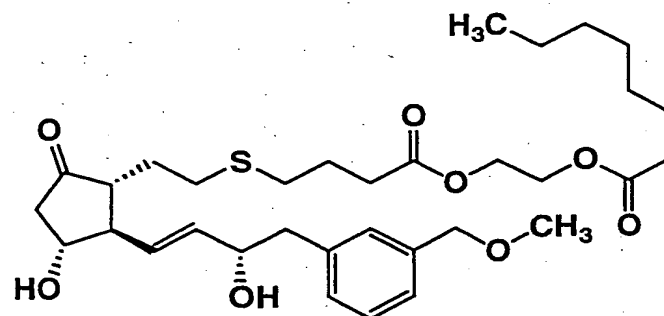


TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.74 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.5-4.3 (m, 3H), 4.26 (s, 4H), 4.0-3.9 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.35-3.3 (br, 1H), 2.89 (dd, J = 14, 6Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14, 7Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 19, 8Hz, 1H), 2.65-2.5 (m, 2H), 2.52 (t, J = 7Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7Hz, 2H), 2.5-2.4 (br, 1H), 2.4-2.15 (m, 5H), 1.95-1.8 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.4-1.2 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7Hz, 3H)。

#### 実施例 18 (n)

- 10 (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-オクタノイルオキシエチルエステル

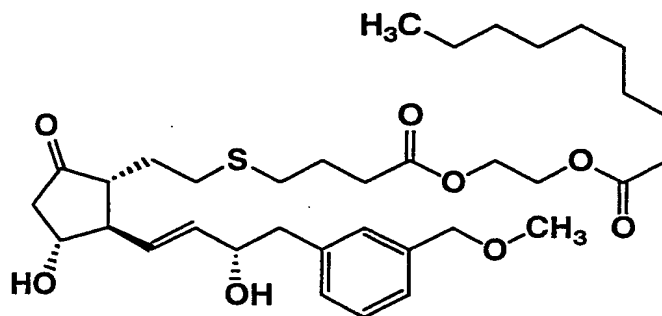


- 15 TLC : Rf 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.35-7.10 (m, 4H), 5.76 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.7

Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 3H), 4.27 (s, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.78-2.40 (m, 7H), 2.39-2.13 (m, 6H), 1.96-1.80 (m, 3H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

# 5 実施例 18 (o)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-デカノイルオキシエチルエステル

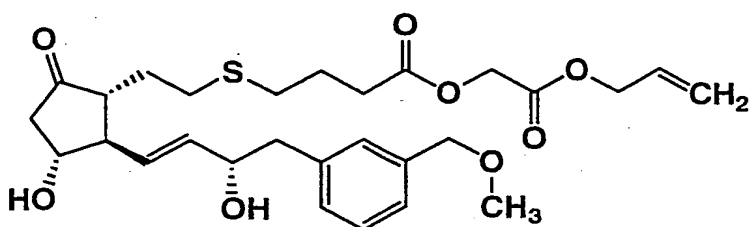


TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.36-7.12 (m, 4H), 5.76 (dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 15.0, 8.0$  Hz, 1H), 4.44-4.39 (m, 3H), 4.27 (s, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.99-2.80 (m, 3H), 2.78-2.40 (m, 7H), 2.39-2.12 (m, 6H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 3H), 1.39-1.19 (m, 12H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

# 実施例 18 (p)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・アリルオキシカルボニルメチルエステル

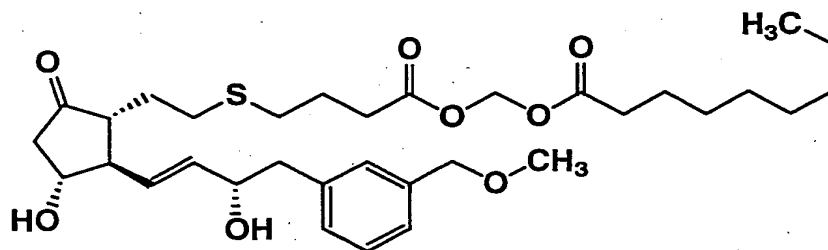


TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.4-7.1 (m, 4H), 6.0-5.8 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 16, 6 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 16, 8 Hz, 1H), 5.4-5.25 (m, 2H), 4.7-4.6 (m, 4H), 4.5-4.4 (m, 3H), 4.0-3.85 (m, 1H),  
 5 3.42 (s, 3H), 3.0-2.8 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 19, 10 Hz, 1H), 2.65-2.5 (m, 6H), 2.4-2.1 (m, 4H), 2.0-1.6 (m, 5H)。

#### 実施例 18 (q)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシー-1  
 10 6-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・ノナノイルオキシメチルエステル

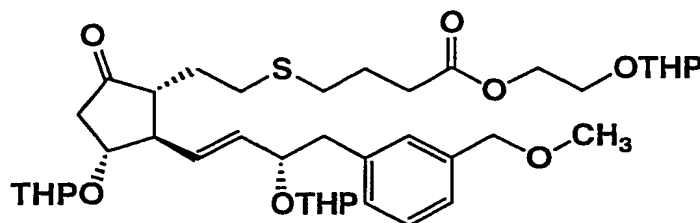


TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.10 (m, 4H), 5.81-5.69 (m, 3H), 5.52 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H),  
 15 4.48-4.37 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.10 (bs, 1H), 2.92-2.42 (m, 9H), 2.40-2.11 (m, 6H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 10H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 参考例 23

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ビス (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 16- (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチルエステル



5

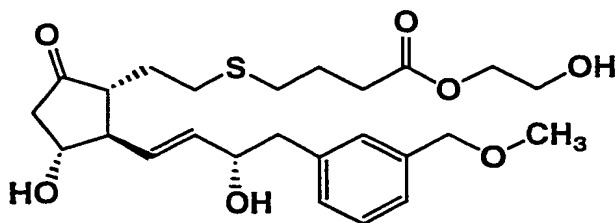
ノナン酸・2-ブロモエチルエステルの代わりに、1- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 2-ブロモエタンを用いて、参考例21→参考例22と同様の操作をし、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

1.

### 実施例19

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ヒドロキシエチルエステル



15

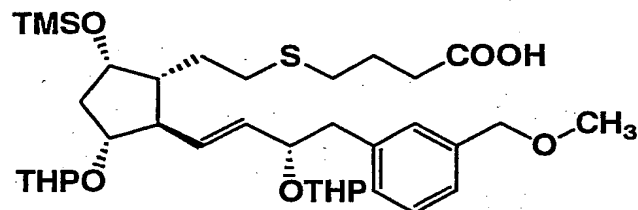
参考例22で製造した化合物の代わりに、参考例23で製造した化合物を用いて、実施例18と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.32-7.11 (m, 4H), 5.77 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 3H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.12-2.91 (br, 1H), 2.92 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 18.9, 7.5 Hz, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45-2.15 (m, 5H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.76-1.60 (m, 1H)。

#### 参考例 2 4

(9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-トリメチルシリルオキシ-11, 15-ビス(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸

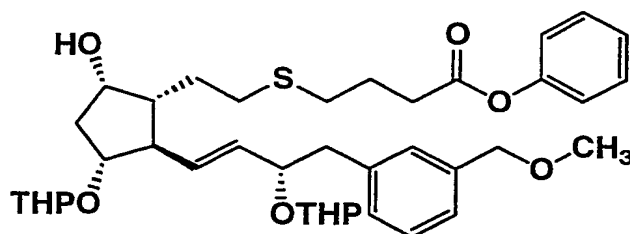


参考例 2 0 で製造した化合物 (680 mg) の無水テトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でトリエチルアミン (0.94 mL)、塩化トリメチルシリル (0.57 mL) および触媒量のジメチルアミノピリジンを順次加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた残渣は精製せずに、次の反応に使用した。

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (酢酸エチル)。

#### 参考例 2 5

(9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-ヒドロキシ-11, 15-ビス (テ  
トラヒドロピラン-2-イルオキシ) - 16 - (3-メトキシメチルフェニ  
ル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エ  
ン酸・フェニルエステル



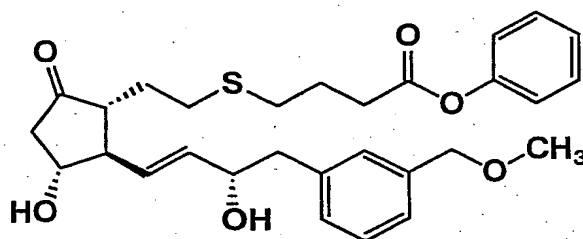
5

参考例 24 で製造した化合物、トリエチルアミン (0.15 mL)、フェノール  
(53 mg) のアセトニトリル溶液 (3 mL) に、アルゴン雰囲気下、室温  
で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (50 mg) と 1-エチル-3-[3-  
(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド・塩酸塩 (142 mg) を  
10 加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希  
釈し、1 N 塩酸 (×2)、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水  
で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) によって  
精製し、下記物性値を有する標題化合物 (115 mg) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)。

### 実施例 20

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6 - (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノ  
20 ル-5-チアプロスト-13-エン酸・フェニルエステル



参考例 2 1 で製造した化合物の代わりに、参考例 2 5 で製造した化合物を用いて、参考例 2 2 → 実施例 1 8 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

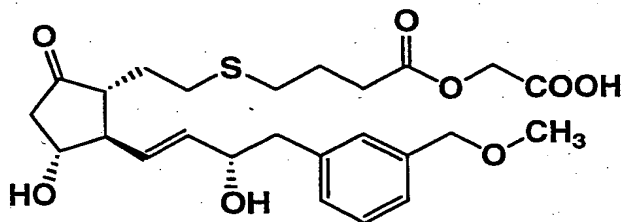
5 TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.4-7.0 (m, 9H), 5.74 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.5-4.3 (m, 3H), 3.93 (brq, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.2-3.1 (br, 1H), 2.88 (dd, J = 14, 6Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14, 7Hz, 1H), 2.75-2.5 (m, 7H), 2.4-2.1 (m, 4H), 2.1-1.95 (m, 2H), 2.0-1.85 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 1H)。

10

### 実施例 2 1

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・カルボキシメチルエステル



15

実施例 1 8 (p) で製造した化合物 (68 mg) の無水テトラヒドロフラン (1.5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (15 mg) を加えた。混合物にモルホリン (68  $\mu$ L) を滴下した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合

物を酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：酢酸＝100：1）によって精製し、下記物性値を有する本発明化合物（52 mg）を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム：メタノール：酢酸＝45：5：1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 5.80 (dd, J = 15, 6Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 15, 8Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.0-3.9 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.93 (dd, J = 14, 5Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14, 7Hz, 1H), 2.8-2.5 (m, 7H), 2.5-2.2 (m, 3H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.8-1.65 (m, 1H)。

10

#### 実施例 22 (a) ~ 22 (e)

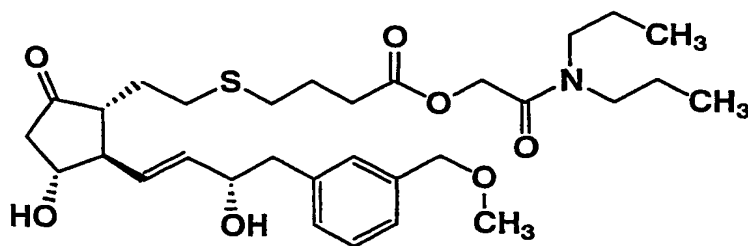
ノナン酸・2-ブロモエチルエステルの代わりに、相当するハロゲン化物を用いて、参考例 21 → 参考例 22 → 実施例 18 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

15

#### 実施例 22 (a)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・ジプロピルカルバモイルメチルエス

20 テル



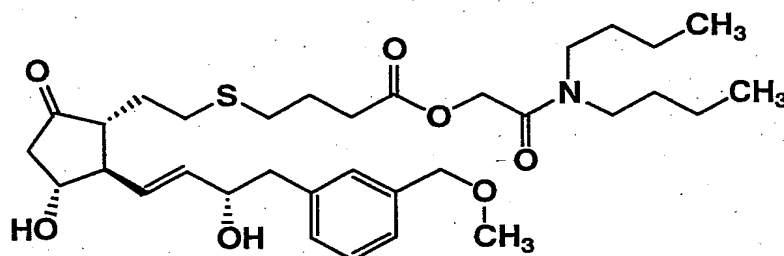
TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (酢酸エチル) ;



NMR :  $\delta$  7.32-7.27 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 3H), 5.74 (dd,  $J = 15.9, 6.3$  Hz, 1H),  
 5.54 (ddd,  $J = 15.9, 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.42 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.41 (s,  
 3H), 3.28 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.78-2.50 (m, 8H), 2.40-  
 2.18 (m, 3H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.76-1.50 (m, 5H), 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.88 (t,  $J$   
 5 = 7.5 Hz, 3H)。

### 実施例 2 2 (b)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
 6-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ  
 10 ル-5-チアプロスト-13-エン酸・ジブチルカルバモイルメチルエステ  
 ル



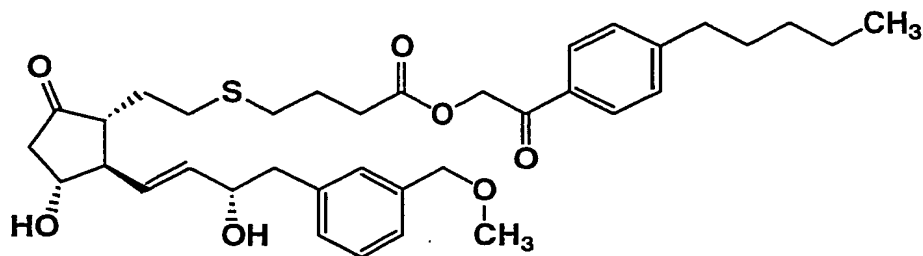
TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.32-7.26 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 3H), 5.74 (dd,  $J = 15.6, 6.0$  Hz, 1H),  
 15 5.54 (dd,  $J = 15.6, 8.4$  Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.42 (m, 3H), 3.94 (m, 1H), 3.41 (s, 3H),  
 3.31 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.77-2.50 (m, 8H),  
 2.40-2.19 (m, 3H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.77-1.43 (m, 5H), 1.41-1.21 (m, 4H), 0.96 (t,  
 $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

### 20 実施例 2 2 (c)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
 6-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ

ル-5-チアプロスト-13-エン酸・4-ペンチルベンゾイルメチルエステル

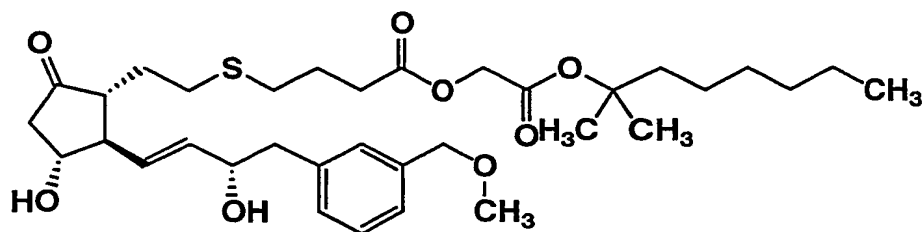


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

- 5 NMR :  $\delta$  7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 3H), 7.21-7.10 (m, 3H), 5.78 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.0, 8.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.47-4.39 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.97-2.55 (m, 12H), 2.40-2.18 (m, 4H), 2.03-1.84 (m, 3H), 1.80-1.58 (m, 3H), 1.40-1.22 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

# 10 実施例 22 (d)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・1, 1-ジメチルヘプチルオキシカルボニルメチルエステル



15

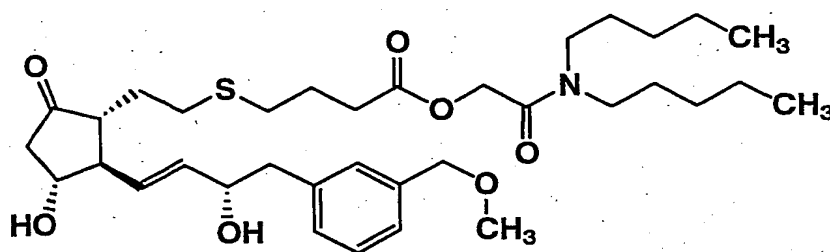
TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.12 (m, 4H), 5.76 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.51-4.40 (m, 5H), 3.95 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.00 (bs, 1H), 2.96-2.81 (m,

2H), 2.70 (dd,  $J = 18.6, 7.5$  Hz, 1H), 2.61-2.48 (m, 6H), 2.40-2.19 (m, 4H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.38-1.20 (m, 8H), 0.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

### 実施例 2 2 (e)

- 5 (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・ジペンチルカルバモイルメチルエステル

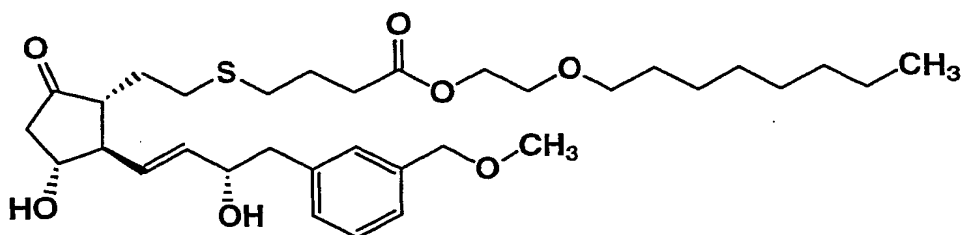


- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) ;  
NMR :  $\delta$  7.36-7.12 (m, 4H), 5.76 (dd,  $J = 15.0, 5.4$  Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J = 15.0, 8.7$  Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.45-4.39 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.00 (bs, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.77-2.50 (m, 8H), 2.40-2.19 (m, 3H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.78-1.50 (m, 5H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.98-0.84 (m, 6H)。

15

### 実施例 2 3

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-オクチルオキシエチルエステル



(11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-  
 16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラ  
 ノル-5-チアプロスト-13-エン酸 (150 mg; WO00/03980 号の実施  
 例3記載化合物)、2-オクチルオキシエタノール (296 mg) およびト  
 リエチルアミン (0.12 mL) の酢酸エチル (3 mL) 溶液に、1-メシルオキ  
 シベンゾトリアゾール (145 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応  
 混合物を酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
 水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 :  
 1 → 酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (137 mg)  
 を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.15 (m, 4H), 5.75 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.7  
 Hz, 1H), 4.50-4.37 (m, 3H), 4.22 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.62 (t, J =  
 5.1 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.90 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H),  
 2.83 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.6, 7.5 Hz, 1H), 2.65-2.40 (m, 6H),  
 2.40-2.10 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.80-1.50 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 10H), 0.90 (t,  
 J = 6.9 Hz, 3H)。

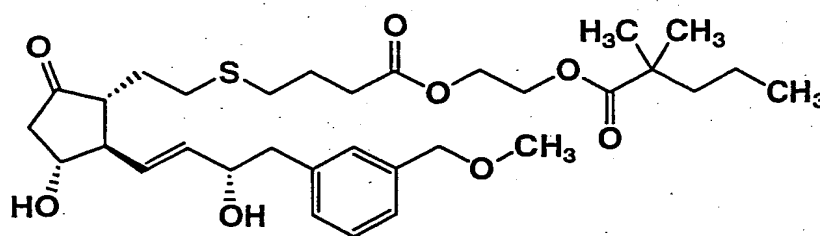
### 実施例 23 (a) ~ 23 (j)

2-オクチルオキシエタノールの代わりに、相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 23 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を

得た。

### 実施例 23 (a)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・2 - (2, 2 - ジメチルペンタノイルオキシ) エチルエステル

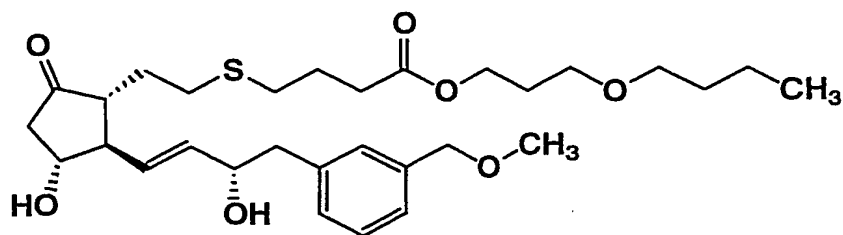


TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.10 (m, 4H), 5.77 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 3H), 4.25 (s, 4H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.67 (dd, J = 18.3, 7.5 Hz, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.10 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 23 (b)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・3 - ブトキシプロピルエステル

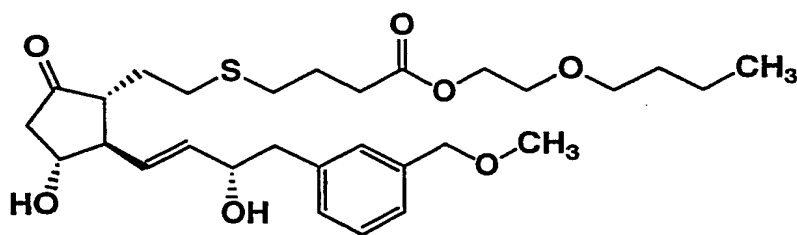


T L C : R f 0.30 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.30-7.10 (m, 4H), 5.77 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 3H), 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.97-2.80 (m, 3H), 2.70 (dd, J = 19.2, 7.5 Hz, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36-2.14 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 10 実施例 23 (c)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ブトキシエチルエステル

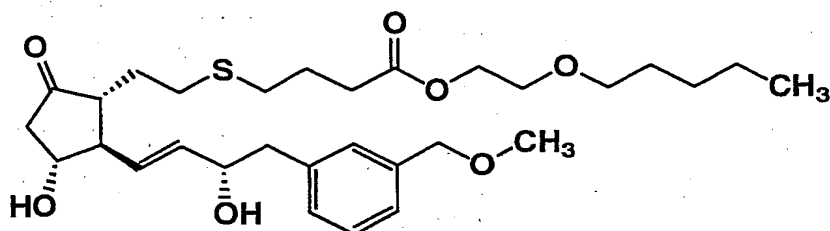


15 T L C : R f 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.11 (m, 4H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 3H), 4.21 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.78-2.18 (m, 11H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.78-1.53 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 23 (d)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ  
5 ル-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ペンチルオキシエチルエステル

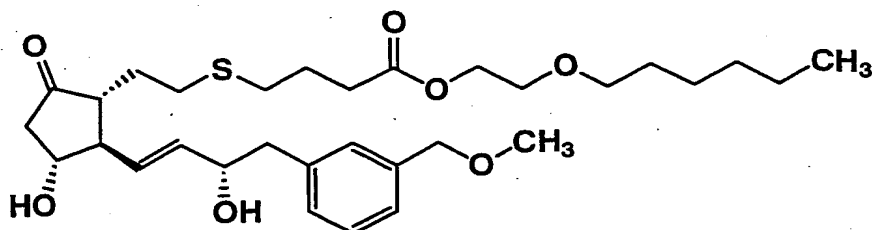


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.11 (m, 4H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 3H), 4.21 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.78-2.18 (m, 11H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.78-1.53 (m, 3H), 1.38 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 23 (e)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
15 6-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ  
ル-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ヘキシルオキシエチルエステル



TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (酢酸エチル) ;

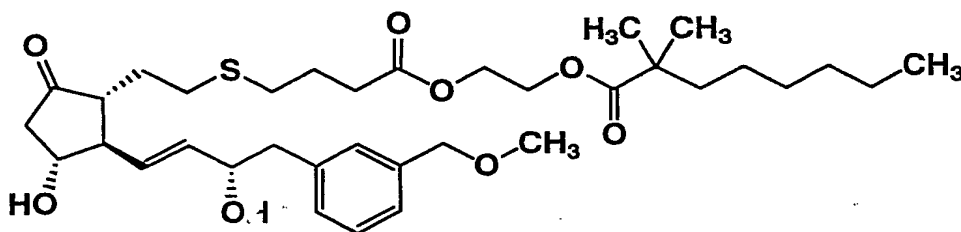
NMR :  $\delta$  7.36-7.12 (m, 4H), 5.76 (dd,  $J = 15.3, 5.7$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 15.3, 8.7$  Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 3H), 4.21 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 5H), 2.98-2.80 (m, 3H), 2.78-2.40 (m, 7H), 2.38-2.18 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 6H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

5

### 実施例 23 (f)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-(2, 2-ジメチルオクタノイルオキシ) エチルエステル

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.35-7.10 (m, 4H), 5.75 (dd,  $J = 15.3, 6.0$  Hz, 1H), 5.53 (dd,  $J = 15.3, 8.4$  Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.26 (s, 4H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.20-3.10 (br, 1H), 2.90 (dd,  $J = 13.5, 5.4$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 13.5, 7.2$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 18.6, 7.2$  Hz, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.40-2.15 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 8H), 0.90 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

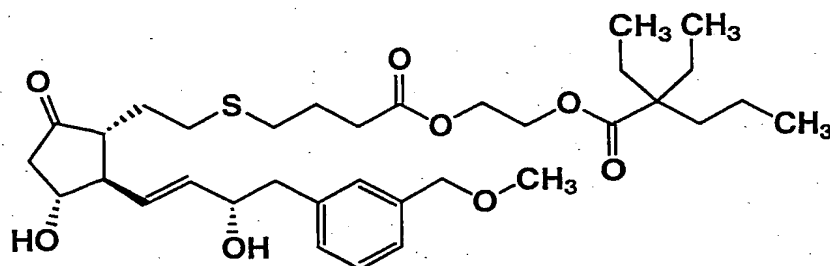
15

### 20 実施例 23 (g)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール



ル-5-チアプロスト-13-エン酸・2-(2,2-ジエチルペンタノイルオキシ)エチルエステル



TLC: R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル:ヘキサン=3:1);

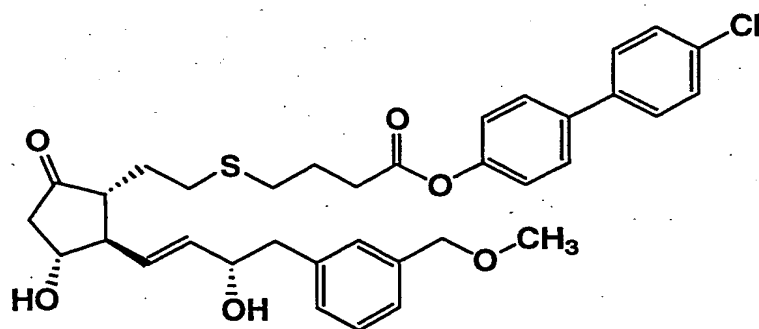
- 5 NMR:  $\delta$  7.35-7.10 (m, 4H), 5.76 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.27 (s, 4H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.05-3.00 (br, 1H), 2.92 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13.5, 7.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.0, 7.2 Hz, 1H), 2.65-2.40 (m, 6H), 2.40-2.10 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.80-1.50 (m, 7H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

10

### 実施例 23 (h)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・4-(4-クロロフェニル)フェニル

15 ルエステル

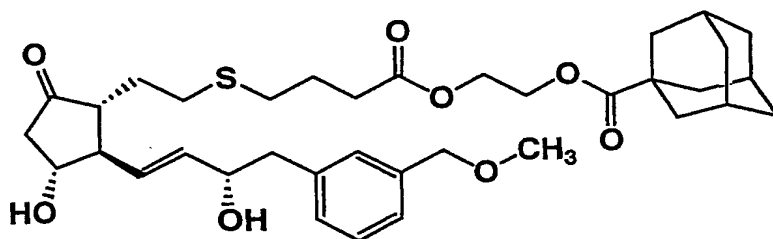


T L C : R f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

NMR :  $\delta$  7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 5H), 5.72 (dd, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.63 (bs, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.90-2.50 (m, 9H), 2.39-2.13 (m, 3H), 2.09-1.82 (m, 3H), 1.70 (m, 1H)。

### 実施例 23 (i)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-(アダマンタン-1-イルカルボニルオキシ)エチルエステル



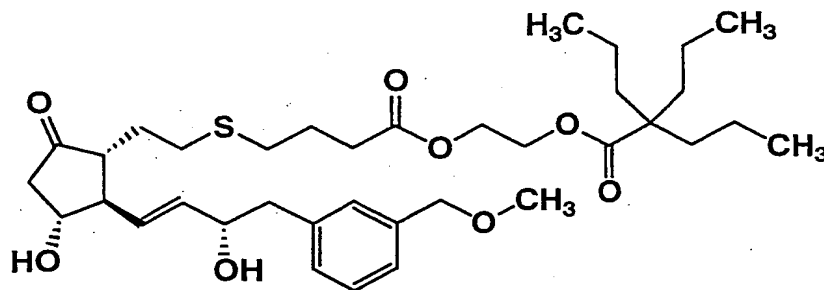
T L C : R f 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン : メタノール = 30 : 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.32-7.11 (m, 4H), 5.75 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.48-4.36 (m, 3H), 4.31-4.22 (m, 4H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.20-3.12 (br, 1H), 2.90 (dd, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.3, 7.2 Hz, 1H), 2.65-2.13 (m, 10H), 2.07-1.97 (m, 3H), 1.96-1.80 (m, 9H), 1.80-1.60 (m, 7H)。

### 20 実施例 23 (j)

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール

ルー 5-チアプロスト-13-エン酸・2-(2,2-ジプロピルペンタノ  
イルオキシ)エチルエステル



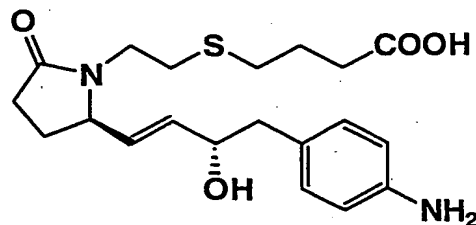
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン : メタノール = 30 : 10 : 1) ;

5 NMR :  $\delta$  7.32-7.12 (m, 4H), 5.75 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.48-4.32 (m, 3H), 4.25 (s, 4H), 4.02-3.88 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.27-3.20 (br, 1H), 2.90 (dd, J = 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.3, 7.2 Hz, 1H), 2.65-2.12 (m, 10H), 1.94-1.82 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.22-1.09 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 9H)。

10

#### 実施例 24

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-アミノ  
フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザブ  
ロスト-13-エン酸



15

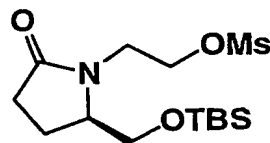
参考例 4 で製造した化合物の代わりに参考例 11 で製造した化合物、およ  
び 3-(3-メトキシメチルフェニル)-2-オキソプロピルホスホン酸・

ジメチルエステルの代わりに 3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-2-オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステルを用いて、参考例 5→実施例 1→実施例 11→実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.73 (dd, J = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 15.9, 8.4 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.10-2.15 (m, 15H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.73 (m, 1H)。

#### 10 参考例 26

(2R)-1-(2-メシルオキシエチル)-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシメチルピロリジン-5-オン

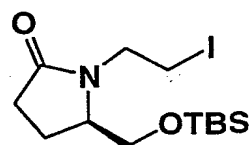


- アルゴンガス雰囲気下、参考例 7 で製造した化合物 (11.9 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液にトリエチルアミン (9.07 mL) を加えた後、0℃  
 15 でメシルクロライド (3.68 mL) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた化合物  
 20 は精製せずに、次の反応に用いた。  
 TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (酢酸エチル)。

#### 参考例 27

(2R)-1-(2-ヨードエチル)-2-tert-ブチルジメチルシリルオキシ

シメチルピロリジン-5-オン



アルゴンガス雰囲気下、参考例 26 で製造した化合物のアセトニトリル (120 mL) 溶液にヨウ化ナトリウム (19.5 g) を加え、80℃で一晩攪拌した。

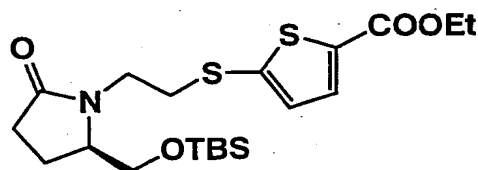
- 5 室温まで冷却後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル 3 : 1 → 1 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (11.3 g) を得た。

- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR :  $\delta$  3.92 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.50-2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H)。

# 15 参考例 28

5-[2-((2R)-2-tert-butylジメチルシリルオキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル)エチルチオ]チオフエン-2-カルボン酸・エチルエステル



- 20 アルゴンガス雰囲気下、チオフエン-2-カルボン酸・エチルエステル (936 mg) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、硫黄粉末 (240 mg)

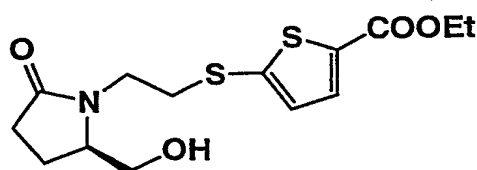
g) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後、2.0M リチウムジイソプロピルアミド (4.0 mL) を滴下し、35 分間攪拌後、参考例 27 で製造した化合物 (1.92 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、トリーブチルメチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1  $\rightarrow$  1 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.86 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR :  $\delta$  7.65 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.86-3.61 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.50-2.21 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H)。

## 15 参考例 29

5- [2- ((2R)-2-ヒドロキシメチル-5-オキソピロリジン-1-イル) エチルチオ] チオフェン-2-カルボン酸・エチルエステル



アルゴンガス雰囲気下、参考例 28 で製造した化合物 (1.85 g) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (6.28 mL) を加えて、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (1.15 g) を得た。

TLC : Rf 0.15 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.64 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.80-3.68 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58-2.28 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

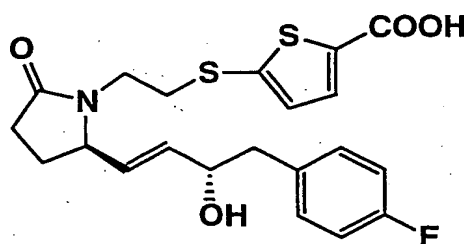
### 実施例 25 (a) ~ 25 (c)

参考例 10 で製造した化合物の代わりに参考例 29 で製造した化合物、および 3-(3-メトキシメチルフェニル)-2-オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステルの代わりに相当するホスホン酸エステル誘導体を用いて、

- 10 参考例 11 → 参考例 5 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

### 実施例 25 (a)

- 15 (15 $\alpha$ , 13E) - 1, 5 - (2, 5-インターチエニレン) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸



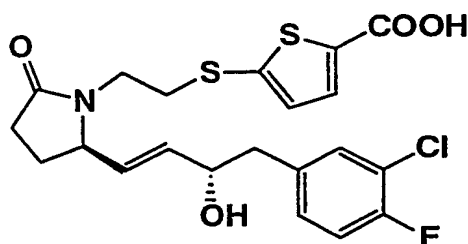
TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 20 NMR :  $\delta$  7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.71 (dd, J = 15.0, 5.4 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.82-3.30 (m, 2H), 3.19-2.93 (m, 3H), 2.70

(d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.50-2.18 (m, 3H), 1.71 (m, 1H)。

### 実施例 25 (b)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 9 - オキ  
 5 ソー 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2,  
 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 5 - チア - 8 - アザプロス  
 ト - 13 - エン酸



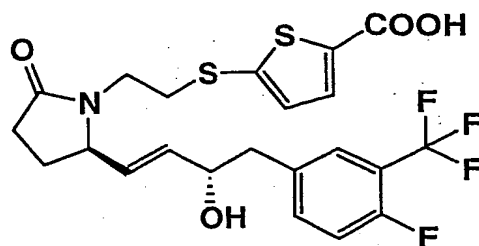
TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR :  $\delta$  7.66 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H),  
 5.69 (dd,  $J = 15.3, 5.4$  Hz, 1H), 5.48 (dd,  $J = 15.3, 8.7$  Hz, 1H), 4.50 (bs, 2H), 4.37 (m,  
 1H), 4.10 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.20-2.93 (m, 3H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.50-  
 2.12 (m, 3H), 1.70 (m, 1H)。

### 15 実施例 25 (c)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 9 - オキ  
 ソー 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフ  
 ェニル) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 5 - チア -  
 8 - アザプロスト - 13 - エン酸





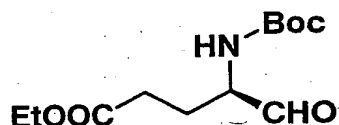
TLC : R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.65 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.82 (bs, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.23-2.93 (m, 3H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.70 (m, 1H)。

### 参考例 30

(4R) - 4 - ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙｱﾐﾉ - 4 - ｵﾙﾐﾙﾌﾞﾀﾝ酸・エ

10 チルエステル



アルゴンガス雰囲気下、(4R) - 5 - ヒドロキシ - 4 - ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙｱﾐﾉﾍﾞﾝﾀﾝ酸・ｴﾁﾙｴｽﾃﾙ(15.0 g)、トリｴﾁﾙｱﾐﾝ(32.0 mL) およびジメチルスルホキシド (39 mL) の酢酸エチル (120 mL) 溶液に 0℃で、三酸化硫黄・ピリジン錯体 (18.3 g) の酢酸エチル (30 mL) およびジメチルスルホキシド (75 mL) の混合溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物に 0℃で水 (5 mL) を加えた後、1 N 塩酸 (240 mL) を加えた。分取した水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物

20 性値を有する標題化合物 (14.7 g) を得た。

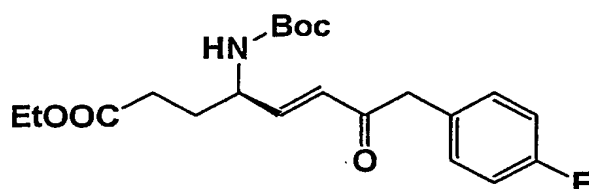
TLC : Rf 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR :  $\delta$  9.60 (s, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

### 参考例 3 1

(4R, 5E) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 7 - オキソ - 8 - (4 - フルオロフェニル) オクト - 5 - エン酸・エチルエステル



- 10 アルゴンガス雰囲気下、水素化ナトリウム (2.40 g ; 62.6% in oil) のテトラヒドロフラン (620 mL) 溶液に、0℃で3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステル (17.7 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物に0℃で、参考例30で製造した化合物 (14.7 g) のテトラヒドロフラン (80 mL)
- 15 溶液を滴下し、20分間攪拌した。反応混合物に t - ブチルメチルエーテル (800 mL) および水 (800 mL) を加えた。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、粗製の標題化合物 (25.3 g) を得た。先得られた粗製物のうち、1 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、下記物性値を有する
- 20 標題化合物 (636 mg) を得た。

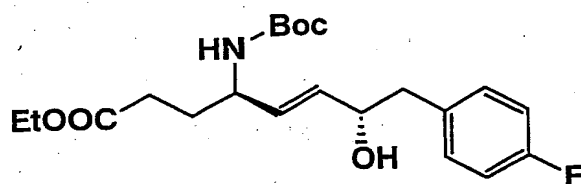
TLC : Rf 0.74 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.20-7.10 (m, 2H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.7-4.6 (m, 1H), 4.4-4.25 (m, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H),

3.82 (s, 2H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 参考例 3 2

- 5 (4R, 5E, 7S) - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 7 - ヒドロキシ - 8 - (4 - フルオロフェニル) オクト - 5 - エン酸・エチルエステル



- 10 参考例 3 1 で製造した化合物 (5.56 g) および (R) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン (4.3 mL ; 1.0 M トルエン溶液) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に 0 °C で 1.0 M 水素化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体 (8.6 mL) を加え、15 分間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えた後、酢酸エチルで希釈した。希釈液を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を得た。

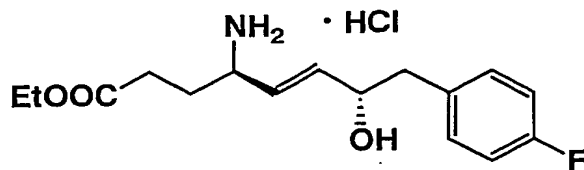
- 15 T L C : R f 0.80 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.20-7.09 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 5.67 (dd, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 4.56-4.43 (br, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 3H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

### 参考例 3 3

(4R, 5E, 7S) - 4 - アミノ - 7 - ヒドロキシ - 8 - (4 - フルオロフェニル) オクト - 5 - エン酸・塩酸塩



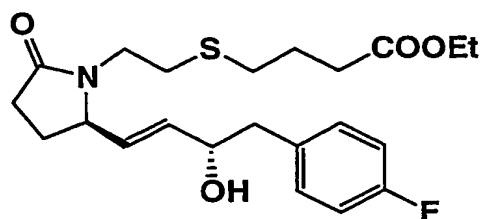
参考例 3 2 で製造した化合物のエタノール (12 mL) 溶液に 0 °C で 4 N 塩化水素-ジオキサン溶液 (14 mL) を加え、4 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (25 mL) 溶液に加熱溶解した後、  
5 一晩静置した。析出した白色固体をろ取し、冷酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより、下記物性値を有する標題化合物 (2.37 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.05 (酢酸エチル) ;

NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.28-7.19 (m, 2H), 7.04-6.93 (m, 2H), 5.92 (dd, J = 15.6, 4.8 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H),  
10 3.80-3.70 (m, 1H), 2.81 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

## 実施例 2 6

(15 α, 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
15 ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
プロスト - 13 - エン酸・エチルエステル



アルゴンガス雰囲気下、4 - (ホルミルメチルチオ) ブタン酸・エチルエステル (1.82 g) の無水テトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、室温で参考  
20 例 3 3 で製造した化合物 (2.27 g) を加え、1.5 時間攪拌した後、水素化トリ

アセトキシホウ素ナトリウム (2.91 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。希釈液を水、1 N 塩酸および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 30 : 1) で精製し、下

5 記物性値を有する本発明 (1.80 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル)。

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.21-7.14 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H),

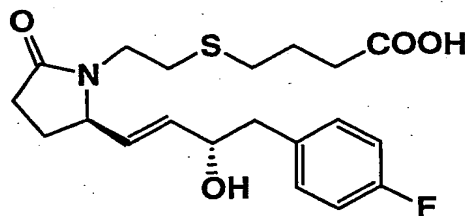
5.50 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.97

10 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.70-2.18 (m, 9H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.79-1.60 (m, 1H),

1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

### 実施例 27

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
15 ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
プロスト - 13 - エン酸



実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 26 で製造した化合物を用い  
て、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化  
20 合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  7.20-7.16 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 15.4, 6.0 Hz, 1H),

5.50 (ddd,  $J = 15.4, 8.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 4.39 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.82 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.39 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.22 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.68 (m, 1H)。

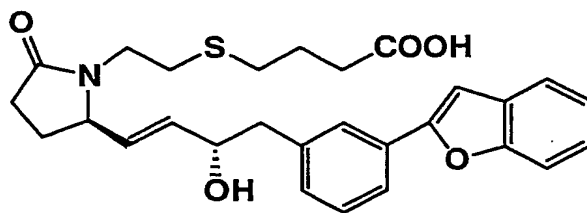
## 5 実施例 27 (a) ~ 27 (i)

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステル<sup>1</sup>の代わりに相当するホスホン酸エステル、および 4 - (ホルミルメチルチオ)ブタン酸・エチルエステルまたはその代わりに相当するカルボン酸エステル誘導体を用いて、参考例 3 1 → 参考例 3 2 → 参考例 3 3 → 実施例 2 6 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

なお、実施例 27 (b) においては、参考例 3 2 の操作の後に実施例 5 の操作を追加で行なった。

## 15 実施例 27 (a)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (ベンゾフラン - 2 - イル)フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



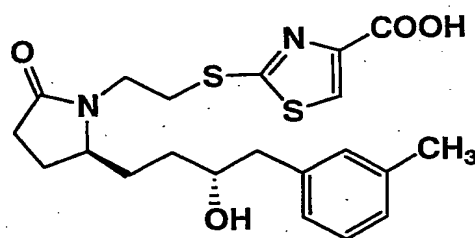
20 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.76-7.70 (m, 2H), 7.59 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.4, 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.33-7.17 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.79 (dd,  $J = 15.3, 5.7\text{ Hz}$ , 1H), 5.51 (dd,  $J = 15.3, 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.68-

3.54 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 3H), 2.70-2.10 (m, 9H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 1H)。

### 実施例 27 (b)

- 5 (15  $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタン

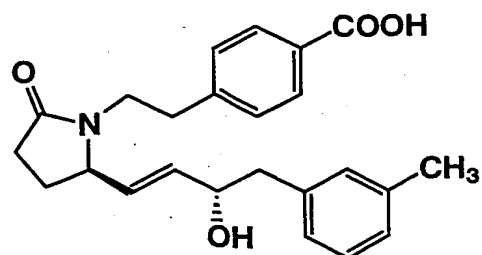


TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

- 10 NMR :  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 3H), 3.97-3.80 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.60-3.25 (m, 3H), 2.84-2.63 (m, 2H), 2.55-2.22 (m, 5H), 2.14 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.78-1.41 (m, 4H)。

### 実施例 27 (c)

- 15 (15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

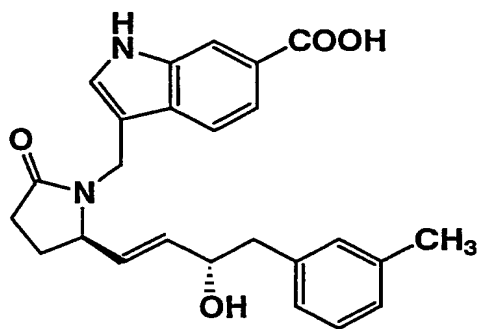


T L C : R f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R :  $\delta$  8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30-7.15 (m, 3H), 7.10-6.97 (m, 3H), 5.64 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 4H), 2.48-2.25 (m, 5H), 2.20-2.13 (m, 1H),  
5 1.72-1.58 (m, 1H)。

### 実施例 27 (d)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 7 - (6 - カルボキシインドール - 3 - イル) - 9 -  
オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 1, 2, 3,  
10 4, 5, 6, 17, 18, 19, 20 - デカノール - 8 - アザプロスト - 13  
- エン



T L C : R f 0.21 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

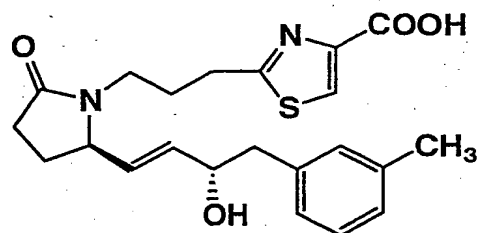
N M R (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J =  
15 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 3H), 5.60 (dd, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H),  
5.43 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 4.95-4.80 (m, 2H), 4.37 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.90-  
3.75 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 13.5, 7.5 Hz, 1H), 2.50-  
2.20 (m, 5H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H)。

### 20 実施例 27 (e)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチル



フェニル) - 5 - (4-カルボキシチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン

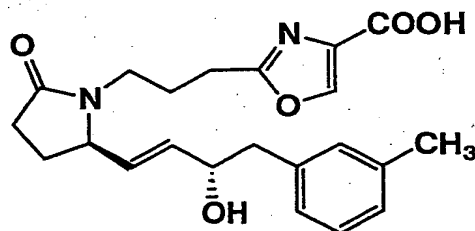


TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

5 NMR:  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.60-5.20 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.07-2.85 (m, 3H), 2.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50-2.12 (m, 6H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 1H)。

#### 実施例 27 (f)

10 (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 5 - (4-カルボキジオキサゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン

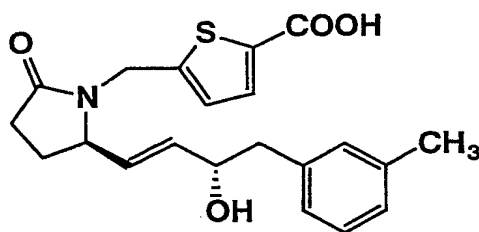


TLC: R<sub>f</sub> 0.21 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1);

15 NMR:  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 5.78 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 15.3, 9.0, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.50-2.10 (m, 6H), 2.05-1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 1H)。

実施例 27 (g)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 7 - (2, 5 - インターチエニレン) - 9 - オキ  
 ソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 2, 3, 4, 5,  
 6, 17, 18, 19, 20 - ノナノル - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



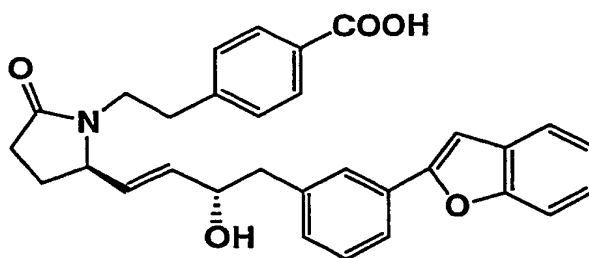
5

TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.70 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10-6.98 (m, 3H), 6.88  
 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H),  
 4.88 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J = 16.2  
 10 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50-2.15 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 1H)。

実施例 27 (h)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 ソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 - (ベンゾフラン - 2 - イル) フェニル]  
 15 - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 8 - アザプロス  
 ト - 13 - エン酸

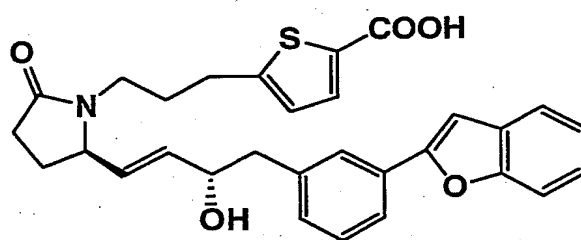


TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H),  
 7.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 7.03 (s, 1H),  
 5.65 (dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J = 15.0, 7.8$  Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H),  
 3.80-3.65 (m, 2H), 3.05-2.60 (m, 5H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.70-  
 5 1.55 (m, 1H)。

### 実施例 27 (i)

(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 9 - オキ  
 ソー 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 - (ベンゾフラン - 2 - イル) フェニル]  
 10 - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト  
 13 - エン酸

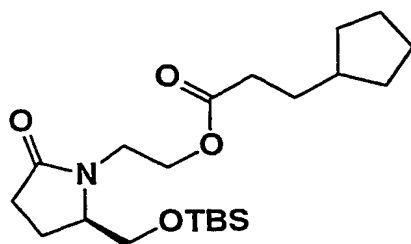


TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.74-7.68 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H),  
 15 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.32-7.14 (m, 3H), 7.02 (s, 1H),  
 6.73 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.75 (dd,  $J = 15.3, 6.3$  Hz, 1H), 5.47 (dd,  $J = 15.3, 8.4$  Hz,  
 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 1H), 2.90 (d,  $J = 6.9$  Hz,  
 2H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.85-1.65 (m, 3H)。

### 20 参考例 34

(2R) - 1 - [2 - (3 - シクロペンチルプロパノイルオキシ) エチル]  
 - 2 - t - ブチルジメチルシリルオキシメチルピロリジン - 5 - オン

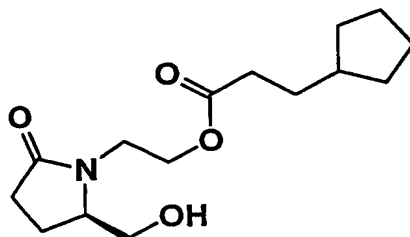


アルゴンガス雰囲気下、考例 7 で製造した化合物 (3.78 g) およびトリエチルアミン (2.9 mL) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に 3-シクロペンチルプロパノイルクロライド (2.67 g) を 0°C で加え、2 時間攪拌した。反応混  
 5 合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた化合物は精製せずに、次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1)。

#### 10 参考例 3 5

(2R) - 1 - [ 2 - ( 3 - シクロペンチルプロパノイルオキシ ) エチル ]  
 - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 5 - オン



アルゴンガス雰囲気下、参考例 3 4 で製造した化合物のテトラヒドロフラ  
 15 ン (20 mL) 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド (16.6 mL ; 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を室温で加え、2 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウ

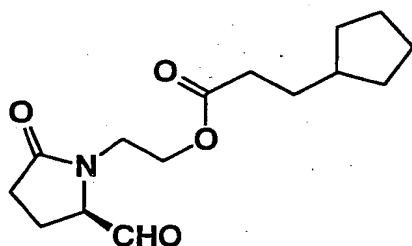
ムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1→酢酸エチル：メタノール＝40：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（2.40 g）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.35（酢酸エチル：メタノール＝20：1）。

5

### 参考例 3 6

(2R) - 1 - [2 - (3 - シクロペンチルプロパノイルオキシ) エチル] - 2 - ホルミルピロリジン - 5 - オン

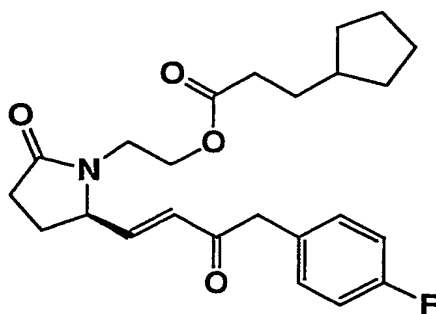


- 10 アルゴンガス雰囲気下、参考例 3 5 で製造した化合物（2.40 g）およびジイソプロピルエチルアミン（8.7 mL）の酢酸エチル（15 mL）およびジメチルスルホキシド（15 mL）の混合溶液に、0℃で三酸化硫黄ピリジン錯体（3.98 g）を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に少量の水を加えた後、1 N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次
- 15 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた化合物は精製せずに、次の反応に用いた。

TLC：R<sub>f</sub> 0.57（酢酸エチル：メタノール＝20：1）。

### 参考例 3 7

- 20 (13E) - 9, 15 - ジオキソ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - シクロペンチルプロパノイルオキシ) - 1, 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - ノナノル - 8 - アザプロスト - 13 - エン

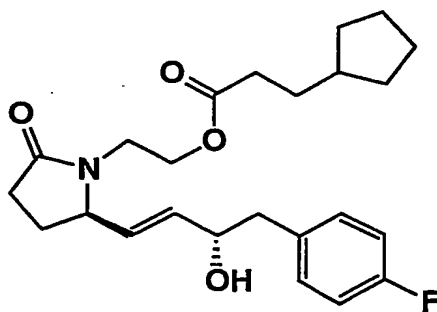


アルゴンガス雰囲気下、3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソプロ  
 ピルホスホン酸・ジメチルエステル (2.31 g) の無水テトラヒドロフラン (9  
 0 mL) 溶液に水素化ナトリウム (341 mg ; 62.6% in oil) を室温に加え、  
 5 30分間攪拌した。反応溶液に参考例36で製造した化合物を室温に加え、  
 1時間攪拌した。反応混合物をトープチルメチルエーテルで希釈後、水およ  
 び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記  
 物性値を有する標題化合物を得た。得られた化合物は精製せずに、次の反応  
 に用いた。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1)。

### 参考例38

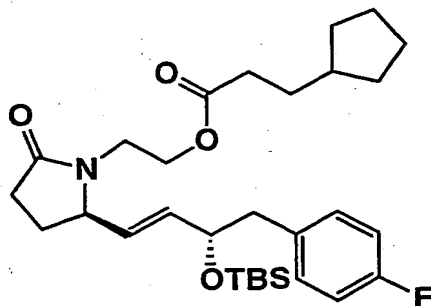
(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシー-16-(4-フルオ  
 ロフェニル)-6-(3-シクロペンチルプロパノイルオキシ)-1, 2,  
 15 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-ノナノル-8-アザプロスト-13  
 -エン



- アルゴンガス雰囲気下、参考例 37 で製造した化合物および (R) - 2 -  
 メチル - CBS - オキサザボロリジン (2.7 mL ; 1.0 M トルエン溶液) の無水  
 テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、0 °C で水素化ホウ素・テトラヒド  
 ロフラン錯体 (5.4 mL ; 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、20 分間攪  
 5 拌した。反応混合物にメタノールを加えた後、酢酸エチルで希釈し、1 N 塩  
 酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮  
 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン :  
 メタノール = 30 : 10 : 1 → 酢酸エチル : メタノール = 30 : 1) で精製  
 し、下記物性値を有する標題化合物 (2.58 g) を得た。
- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1)。

### 参考例 39

- (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 -  $\alpha$  - ブチルジメチルシリルオキシ  
 - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - シクロペンチルプロパノイ  
 15 ルオキシ) - 1, 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - ノナノル - 8  
 - アザプロスト - 13 - エン



- アルゴンガス雰囲気下、参考例 38 で製造した化合物 (2.08 g) およびイミ  
 ダゾール (0.61 g) のジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に  $\alpha$  - ブチルジ  
 20 メチルシリルクロライド (1.13 g) を室温で加え、一晚攪拌した。反応混合物  
 を  $\alpha$  - ブチルメチルエーテルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、

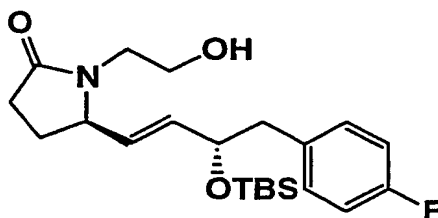
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２→１：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（１.５６ ｇ）を得た。

T L C : R f 0.81（酢酸エチル）。

5

#### 参考例 4 0

（１５ α，１３ E）－９－オキソ－１５－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１６－（４－フルオロフェニル）－６－ヒドロキシ－１，２，３，４，５，１７，１８，１９，２０－ノナノル－８－アザプロスト－１３－エン



10

参考例 3 9 で製造した化合物（１.５６ ｇ）のメタノール（５ ｍＬ）および１，２－ジメトキシエタン（５ ｍＬ）の混合溶液に室温で２ N 水酸化ナトリウム水溶液（３ ｍＬ）を加えて、１ 時間攪拌した。反応混合物をｔ－ブチルメチルエーテルおよびテトラヒドロフランで希釈した。希釈液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物を得た。得られた化合物は精製せずに、次の反応に用いた。

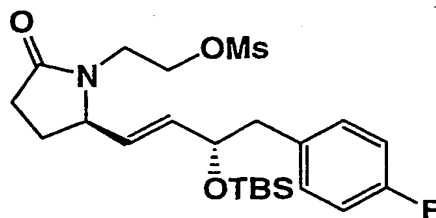
15

T L C : R f 0.15（酢酸エチル）。

#### 参考例 4 1

20 （１５ α，１３ E）－９－オキソ－１５－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシ－１６－（４－フルオロフェニル）－６－メシルオキシ－１，２，３，４，５，１７，１８，１９，２０－ノナノル－８－アザプロスト－１３－エン



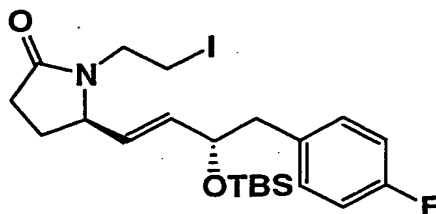


アルゴンガス雰囲気下、参考例 40 で製造した化合物 (600 mg) およ  
びトリエチルアミン (0.31 mL) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、0℃  
でメシルクロライド (0.14 mL) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物をト  
5 ブチルメチルエーテルで希釈した。希釈液を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水  
で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する  
標題化合物を得た。得られた化合物は精製せずに、次の反応に用いた。

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル)。

#### 10 参考例 42

(15α, 13E) - 9-オキソ-15-ト-ブチルジメチルシリルオキシ  
-16-(4-フルオロフェニル)-6-ヨード-1, 2, 3, 4, 5, 1  
7, 18, 19, 20-ノナノル-8-アザプロスト-13-エン



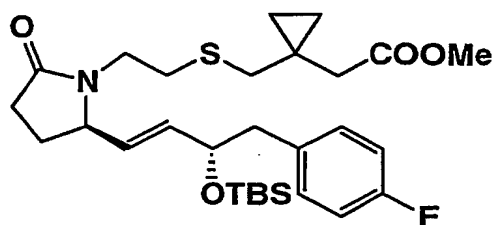
- 15 参考例 41 で製造した化合物およびヨウ化ナトリウム (450 mg) のア  
セトニトリル (15 mL) 懸濁液を 12 時間還流した。室温まで冷却後、反  
応混合物を水に注ぎ、ト-ブチルメチルエーテルで抽出した。抽出液を水、  
飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナ  
トリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチル：ヘキサン＝１：２)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(630mg)を得た。

TLC：Rf 0.92 (酢酸エチル)。

### 5 参考例 4 3

(15 $\alpha$ , 13E)－3, 3－エタノ－9－オキソ－15－ $\alpha$ －ブチルジメチルシリルオキシ－16－(4－フルオロフェニル)－17, 18, 19, 20－テトラノール－5－チア－8－アザプロスト－13－エン酸・メチルエステル



10

アルゴンガス雰囲気下、参考例 4 2 で製造した化合物(90mg)および 2－(1－(アセチルチオメチル)シクロプロピル)酢酸・メチルエステル(42mg)の無水メタノール(2mL)溶液に室温で、炭酸カリウム(58mg)を加え、6時間攪拌した。反応混合物を $\alpha$ -ブチルメチルエーテルで希釈した。希釈液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で順次洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン＝１：３→１：１)で精製し、

15

下記物性値を有する標題化合物(90mg)を得た。

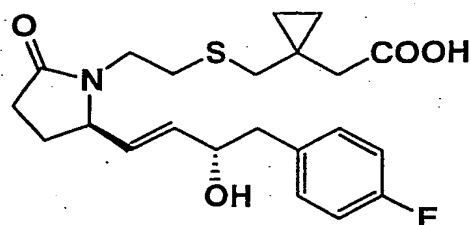
TLC：Rf 0.42 (酢酸エチル：ヘキサン＝１：１)。

20

### 実施例 2 8

(15 $\alpha$ , 13E)－3, 3－エタノ－9－オキソ－15－ヒドロキシ－1

6-(4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸



参考例 14 で製造した化合物の代わりに参考例 43 で製造した化合物を用いて、実施例 7 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

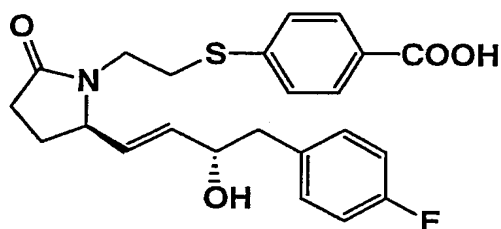
NMR :  $\delta$  7.22-7.13 (m, 2H), 7.08-6.96 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.76 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.68-2.50 (m, 4H), 2.43-2.16 (m, 5H), 1.75-1.63 (m, 1H), 0.65-0.50 (m, 4H)。

#### 実施例 28 (a) ~ 28 (b)

2-(1-(アセチルチオメチル)シクロプロピル)酢酸・メチルエステルの代わりに相当する誘導体を用いて、参考例 43 → 実施例 7 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

#### 実施例 28 (a)

(15 $\alpha$ , 13E)-1, 5-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

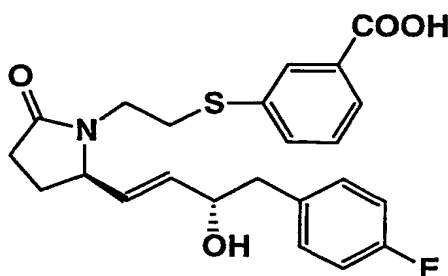


T L C : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H),  
 7.07-6.96 (m, 2H), 5.65 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 15.3, 9.3 Hz, 1H),  
 5 4.35 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 3H), 2.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H),  
 2.48-2.08 (m, 3H), 1.70 (m, 1H)。

#### 実施例 28 (b)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 5 - (1, 3-インターフェニレン) - 9-オキ  
 10 ソー 15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 1  
 7, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-  
 エン酸



T L C : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

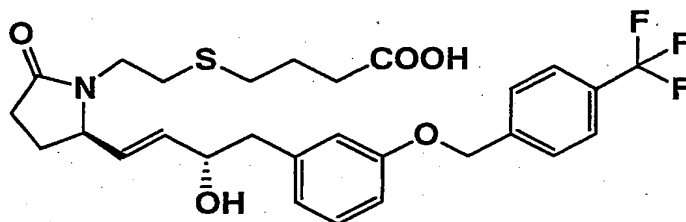
15 NMR :  $\delta$  8.05 (m, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J  
 = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.68 (dd, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H),  
 5.45 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.60 (bs, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.64 (m,  
 1H), 3.22-2.98 (m, 3H), 2.75 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50-2.08 (m, 3H), 1.68 (m, 1H)。

実施例 29 (a) ~ 29 (m)

参考例 4 で製造した化合物の代わりに参考例 11 で製造した化合物または相当するカルボン酸エステル誘導体、および 3- (3-メトキシメチルフェニル) -2-オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステルの代わりに相当するホスホン酸エステル誘導体を用いて、参考例 5 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

実施例 29 (a)

- 10 (15  $\alpha$ , 13 E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- [3- (4-トリフルオロメチルベンジルオキシ) フェニル] -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

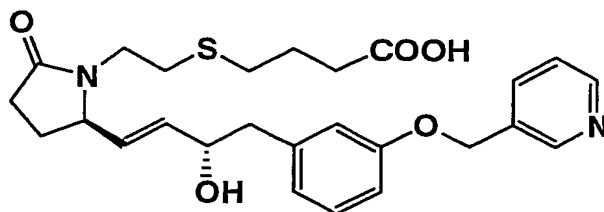
- 15 NMR :  $\delta$  7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.88-6.78 (m, 3H), 5.75 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.41 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.3-3.4 (br), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.82 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.70-2.10 (m, 9H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 1H)。

20

実施例 29 (b)

(15  $\alpha$ , 13 E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- [3- (ピリ

ジン-3-イルメトキシ)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸



TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1);

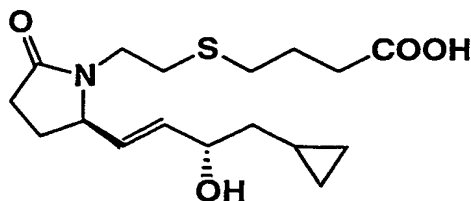
5 NMR:  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.45 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 5.85 (dd, J = 15.3, 4.8 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.8-2.3 (m, 10H), 2.3-2.1 (m, 1H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 1H)。

10

#### 実施例 29 (c)

(15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロプロピル-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

15



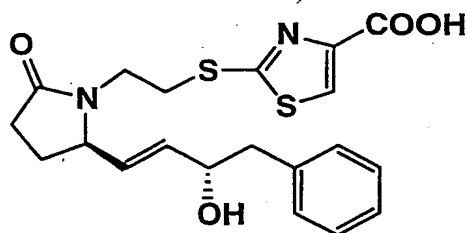
TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR:  $\delta$  5.80 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.58 (ddd, J = 15.6, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.77-3.05 (m, 4H), 2.77-2.08 (m, 9H), 2.00-1.70 (m, 3H),

1.53-1.41 (m, 2H), 0.72 (m, 1H), 0.60-0.42 (m, 2H), 0.20-0.02 (m, 2H)。

### 実施例 29 (d)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - フェニル - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

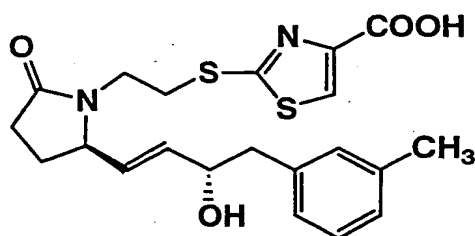


TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.38-7.14 (m, 5H), 5.80 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.21-3.61 (m, 4H), 3.38-3.16 (m, 3H), 2.97-2.79 (m, 2H), 2.52-2.18 (m, 3H), 1.76 (m, 1H)。

### 実施例 29 (e)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン



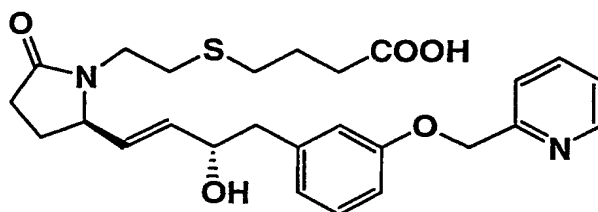
TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08-6.95 (m, 3H), 5.80 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50-2.95 (m, 5H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.50-2.19 (m, 6H), 1.77 (m, 1H)。

5

### 実施例 29 (f)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



10

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99-6.85 (m, 2H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 15.0, 4.8 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 15.0, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.88-2.18 (m, 13H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 1H)。

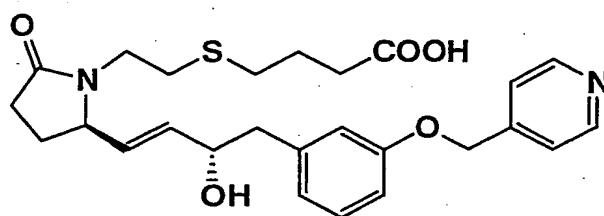
15

### 実施例 29 (g)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

20



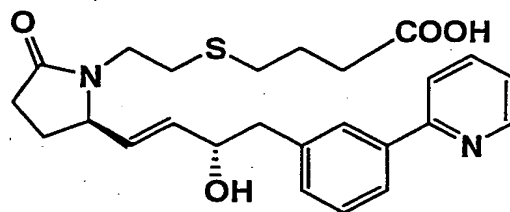


TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H),  
6.88-6.70 (m, 3H), 5.72 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H),  
5 5.12 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.99 (m, 1H),  
2.78 (m, 2H), 2.69-2.12 (m, 10H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.63 (m, 1H)。

#### 実施例 29 (h)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 - (ピリ  
10 ジン - 2 - イル) フェニル] - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 -  
チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

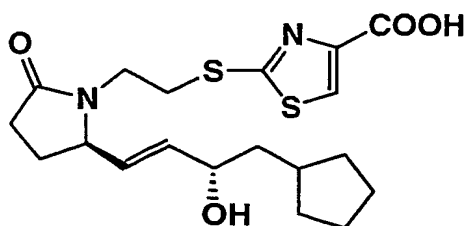


TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.74 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8  
15 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 2H), 5.88  
(dd, J = 15.0, 4.5 Hz, 1H), 5.64 (ddd, J = 15.0, 9.0, 1.5 Hz, 1H), 5.45 (bs, 2H), 4.58  
(m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 2H), 2.78-2.10 (m,  
9H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.73 (m, 1H)。

実施例 29 (i)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロペンチル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1,2,3,4,17,18,19,20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 2) ;

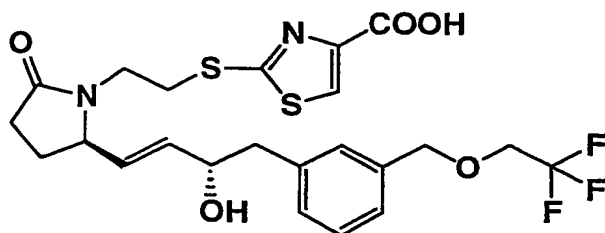
NMR :  $\delta$  8.10 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.40-3.63 (m, 5H), 3.58-3.24 (m, 3H), 2.57-2.08 (m, 3H), 1.98-1.40 (m, 10H), 1.10 (m, 2H)。

10

実施例 29 (j)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-[3-(2,2-トリフルオロエトキシメチル)フェニル]-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1,2,3,4,17,18,19,20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン

15



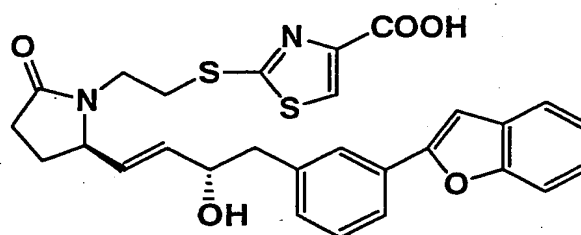
TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 2) ;

NMR :  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.37-7.10 (m, 4H), 5.80 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (dd,

J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.80-4.50 (m, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.94-3.62 (m, 4H), 3.39-3.19 (m, 3H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.50-2.17 (m, 3H), 1.72 (m, 1H)。

### 実施例 29 (k)

- 5 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 - (ベンゾフラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

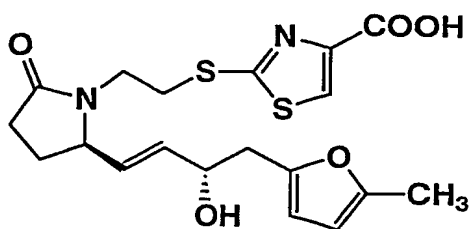


- 10 T L C : R f 0.24 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
NMR :  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.82 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.19-4.02 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.36-3.08 (m, 3H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.72 (m, 1H)。

15

### 実施例 29 (l)

- (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (5 - メチル  
フラン - 2 - イル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1,  
2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザブ  
20 ロスト - 13 - エン

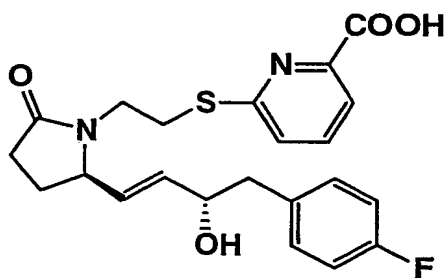


T L C : R f 0.26 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  8.09 (s, 1H), 5.96 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.90-5.84 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.55 (ddd, J = 15.3, 6.0, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.46-3.18 (m, 3H), 2.82 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.50-2.20 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H)。

#### 実施例 29 (m)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオ  
10 ロフェニル) - 5 - (6 - カルボキシピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 3,  
4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト -  
13 - エン



T L C : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

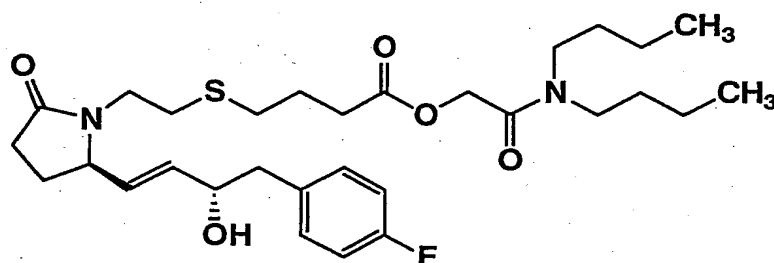
15 NMR :  $\delta$  7.97 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.0, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.38-3.15 (m, 3H), 2.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.57-2.20 (m, 3H), 1.77 (m, 1H)。

実施例 30 (a) ~ 30 (e)

実施例 3 (1) で製造した化合物またはその代わりに実施例 29 (e) で製造した化合物、および 2-ペンタノイルオキシエタノールの代わりに相当するアルコール誘導体を用いて、実施例 16 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

実施例 30 (a)

(15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・ジブチルカルバモイルメチルエステル



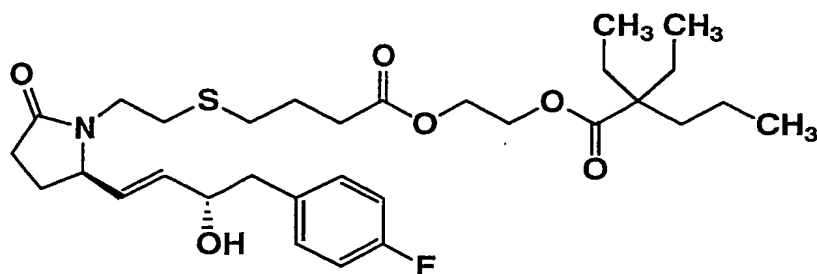
TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.17 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 15.6, 5.1 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70-2.47 (m, 7H), 2.40-2.18 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.88-1.42 (m, 5H), 1.41-1.22 (m, 4H), 1.00-0.83 (m, 6H)。

実施例 30 (b)

(15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸・2-(2, 2-ジエチルペンタノイルオキシ) エ

チルエステル

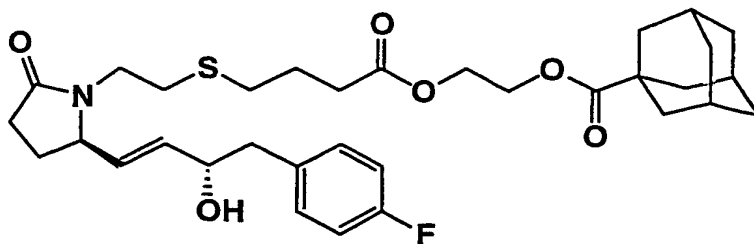


T L C : R f 0.29 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.22-7.13 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H),  
 5.50 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.18-4.06 (m, 1H),  
 3.79-3.56 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.70-2.48 (m, 4H), 2.48-  
 2.31 (m, 4H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.60-1.48 (m,  
 6H), 1.22-1.10 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, 6H)。

#### 10 実施例 30 (c)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシー - 16 - (4 - フルオ  
 ロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザ  
 プロスト - 13 - エン酸・2 - (アダマンタン - 1 - イルカルボニルオキシ)  
 エチルエステル



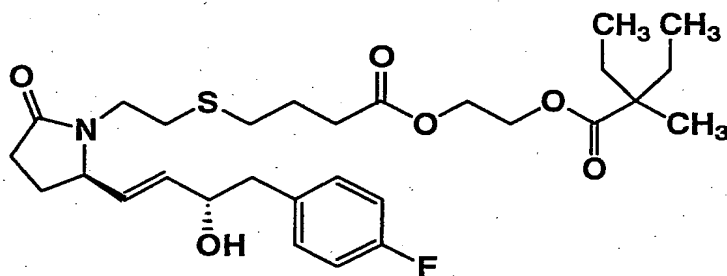
T L C : R f 0.64 (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.20-7.10 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 5.74 (dd, J = 14.7, 6.0 Hz, 1H),

5.50 (ddd,  $J = 14.7, 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.81 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.70-2.35 (m, 8H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.95-1.80 (m, 9H), 1.80-1.60 (m, 6H)。

### 5 実施例 30 (d)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・2 - (1 - エチル - 1 - メチルブタノイルオキシ)エチルエステル



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル) ;

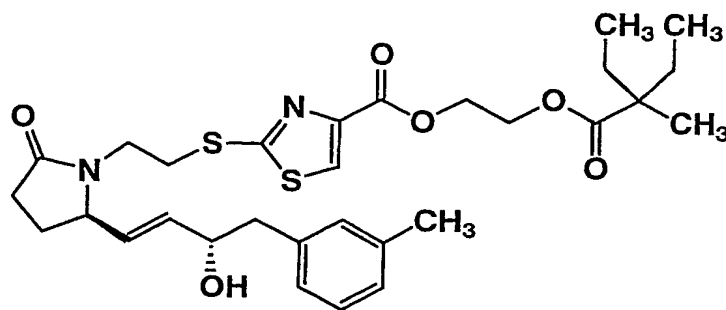
NMR :  $\delta$  7.20-7.10 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 2H), 5.23 (dd,  $J = 15.6, 6.0$  Hz, 1H), 5.50 (ddd,  $J = 15.6, 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.70-2.15 (m, 8H), 1.95-1.85 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.82 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H)。

15

### 実施例 30 (e)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 5 - {4 - [2 - (1 - エチル - 1 - メチルブタノイルオキシ)エトキシカルボニル] チアゾール - 2 - イル} - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン

20

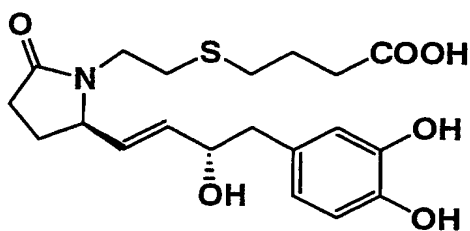


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (酢酸エチル) ;

NMR :  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 5.80 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 16.2, 8.7, 1.5 Hz, 1H), 4.56-4.45 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 3H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.40-2.15 (m, 6H), 2.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 6H)。

### 実施例 3 1

- 10 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



- 15 参考例 4 で製造した化合物の代わりに 9 - オキソ - 12 - ホルミル - 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタン酸・ブチルエステル、および 3 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 2 - オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステルの代わりに 3 - [3, 4 - ビス (t - ブチルジメチルシリルオキシ) フェニル] - 2 - オキ



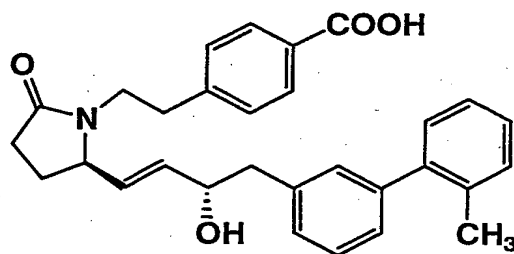
ソプロピルホスホン酸・ジメチルエステルを用いて、参考例 5 → 実施例 1 → 実施例 7 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.14 (塩化メチレン : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.70-2.15 (m, 10H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H)。

### 10 実施例 3 2

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (2 - メチルフェニル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



15

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステルの代わりに 3 - (3 - (2 - メチルフェニル) フェニル) - 2 - オキソプロピルホスホン酸・ジメチルエステル、および 4 - (ホルミルメチルチオ) ブタン酸・エチルエステルの代わりに 4 - (ホルミルメチル) 安息香酸・エチルエステルを用いて、参考例 3 1 → 参考例 3 2 → 参考例 3 3 → 実施例 2 6 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

20

T L C : R f 0.41 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R :  $\delta$  7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40-7.14 (m, 10H), 5.65 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.05-2.70 (m, 5H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H)。

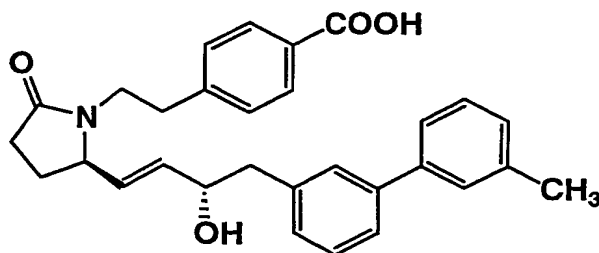
5

### 実施例 3 2 (a) ~ (s)

3 - ( 3 - ( 2 - メチルフェニル ) フェニル ) - 2 - オキシプロピルホスホン酸・ジメチルエステルの代わりに相当するホスホン酸エステル、および  
4 - ( ホルミルメチルチオ ) 安息香酸・エチルエステルまたはその代わりに  
10 相当するカルボン酸エステル誘導体を用いて、参考例 3 1 → 参考例 3 2 → 参考例 3 3 → 実施例 2 6 → 実施例 2 と同様の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

### 実施例 3 2 (a)

15 ( 1 5  $\alpha$ , 1 3 E ) - 1, 6 - ( 1, 4 - インターフェニレン ) - 9 - オキソ - 1 5 - ヒドロキシ - 1 6 - ( 3 - ( 3 - メチルフェニル ) フェニル ) - 2, 3, 4, 5, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0 - オクタノル - 8 - アザプロスト - 1 3 - エン酸



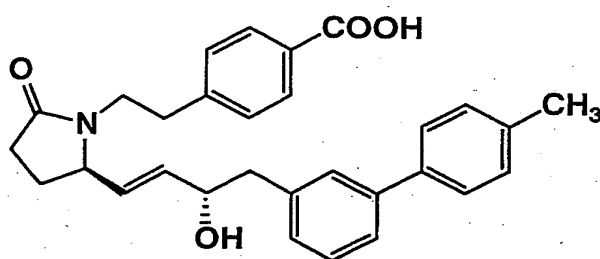
20 T L C : R f 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R :  $\delta$  7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.30 (m, 6H), 7.24-7.14 (m, 4H), 5.64 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.80-3.65

(m, 2H), 3.00-2.70 (m, 5H), 2.45-2.20 (m, 5H), 2.20-2.00 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H)。

### 実施例 3 2 (b)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 5 ソー 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - メチルフェニル) フェニル) -  
 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト  
 - 13 - エン酸

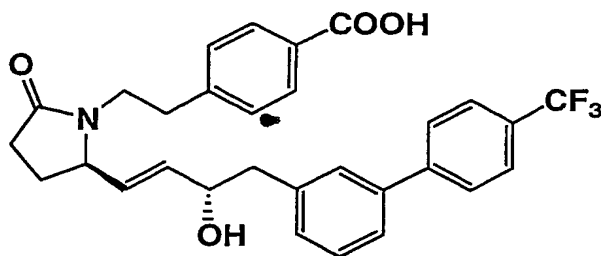


TLC : Rf 0.32 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 9 : 1) ;

10 NMR :  $\delta$  7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.44-7.32 (m, 2H), 7.28-7.14  
 (m, 5H), 5.64 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m,  
 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.00-2.70 (m, 5H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.20-2.00 (m, 1H),  
 1.70-1.55 (m, 1H)。

### 15 実施例 3 2 (c)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 ソー 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)  
 フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 -  
 アザプロスト - 13 - エン酸

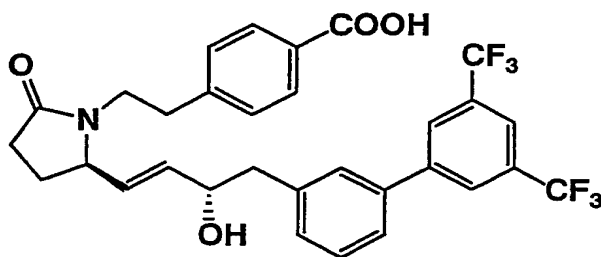


T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.55-7.13 (m, 6H), 5.65 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H),  
 5 3.10-2.70 (m, 5H), 2.43-1.30 (m, 5H)。

#### 実施例 3 2 (d)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 ソー 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (3, 5 - ジトリフルオロメチルフェ  
 10 ニル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノル  
 - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

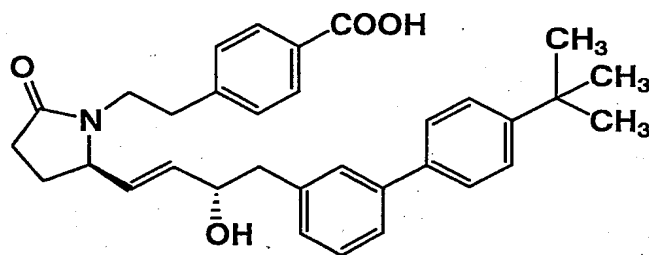


T L C : R f 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  8.01-7.98 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 7.58-7.40 (m, 3H), 7.37-7.20 (m, 3H),  
 15 5.68 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.83-  
 3.78 (m, 2H), 3.18-2.80 (m, 6H), 2.42-2.22 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)。

#### 実施例 3 2 (e)

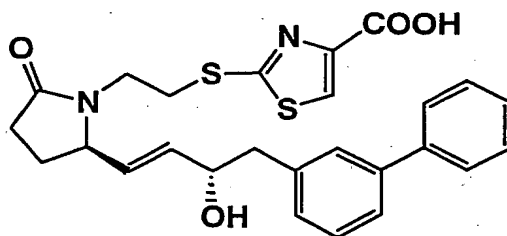
(15 $\alpha$ , 13E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキ  
 ソー - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - テーブチルフェニル) フェニル)  
 - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロス  
 ト - 13 - エン酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.33 (m, 7H), 7.25-7.16 (m, 3H), 5.63 (dd,  
 J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H),  
 3.00-2.68 (m, 6H), 2.40-1.40 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)。

### 実施例 32 (f)

(15 $\alpha$ ) - 9 - オキソー - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - フェニルフェニル)  
 - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 1  
 7, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタノール

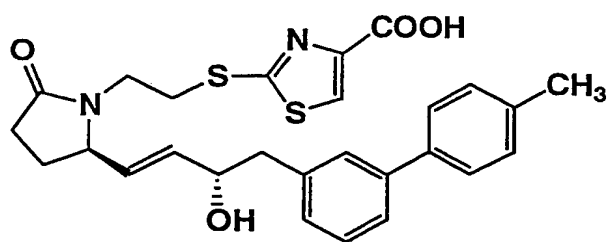


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR :  $\delta$  1.72 (m, 1H) 2.30 (m, 3H) 3.06 (m, 7H) 3.68 (m, 1H) 4.11 (m, 1H)  
 4.47 (m, 1H) 5.51 (dd, J=15.38, 8.79 Hz, 1H) 5.82 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1H) 7.35

(m, 9 H) 8.07 (s, 1 H)。

### 実施例 3 2 (g)

(15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - メチルフェニル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタン

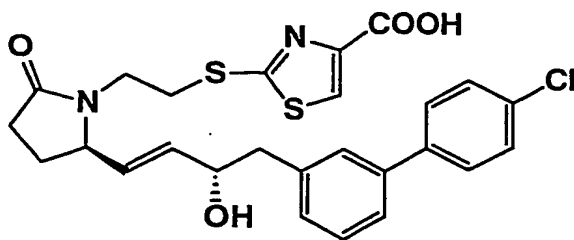


TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  1.71 (m, 1 H) 2.38 (m, 8 H) 2.92 (m, 2 H) 3.23 (m, 3 H) 3.69 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.47 (m, 1 H) 5.51 (dd, J=15.38, 8.52 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H) 7.31 (m, 8 H) 8.01 (s, 1 H)。

### 実施例 3 2 (h)

(15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - クロロフェニル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタン



TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

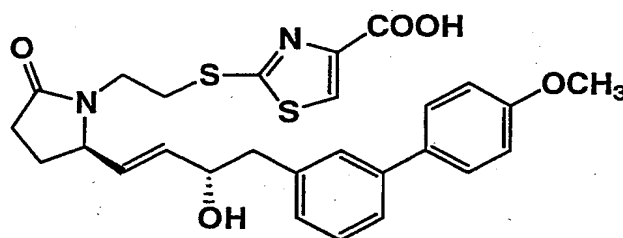
NMR :  $\delta$  1.69 (m, 1 H) 2.30 (m, 3 H) 2.90 (m, 2 H) 3.44 (m, 6 H) 4.11 (m, 1 H) 4.46 (m, 1 H) 5.52 (dd, J=15.38, 8.79 Hz, 1 H) 5.83 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H) 7.35 (m, 8 H) 8.07 (s, 1 H)。

5

### 実施例 32 (i)

(15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (4 - メトキシ  
フェニル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1,  
2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプ  
ロスタン

10



TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

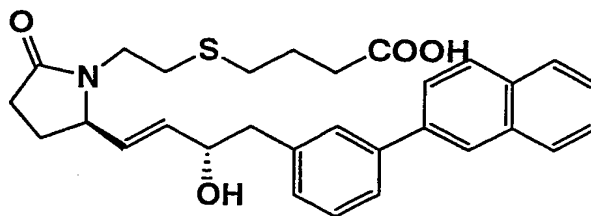
NMR :  $\delta$  1.70 (m, 1 H) 2.53 (m, 7 H) 3.21 (m, 3 H) 3.69 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.09 (m, 1 H) 4.46 (m, 1 H) 5.51 (dd, J=15.38, 8.79 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=15.38, 6.04  
Hz, 1 H) 7.22 (m, 8 H) 8.07 (s, 1 H)。

15

### 実施例 32 (j)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (ナフ  
タレン - 2 - イル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5  
- チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

20

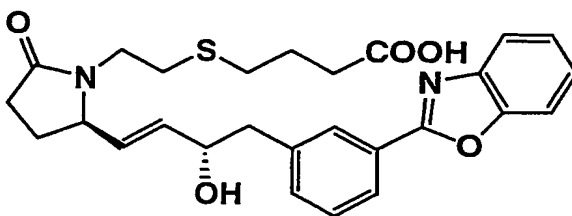


T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.03 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.57-7.40 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H),  
 5 5.49 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.60-2.10 (m, 9H), 1.90-1.60 (m, 3H)。

### 実施例 32 (k)

(15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシー-16-(3-(ベン  
 10 ゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラ  
 ノール-5-チア-8-アザブrost-13-エン酸



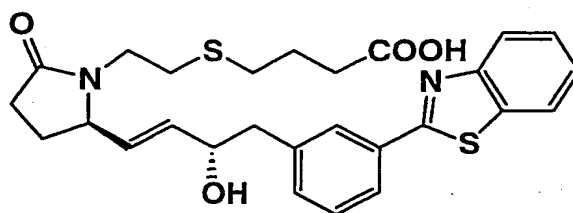
T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.31 and 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.64-  
 15 7.56 (m, 1H), 7.48(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 5.89 (dd, J = 15.6, 4.5 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 15.6, 7.5 Hz, 1H), 4.65-4.55 and 4.55-4.45 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 13.8, 5.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 13.8, 8.7 Hz, 1H), 2.75-2.15 (m, 9H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H)。



実施例 3 2 (1)

(15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (ベン  
ゾチアゾール - 2 - イル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノ  
ル - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸



5

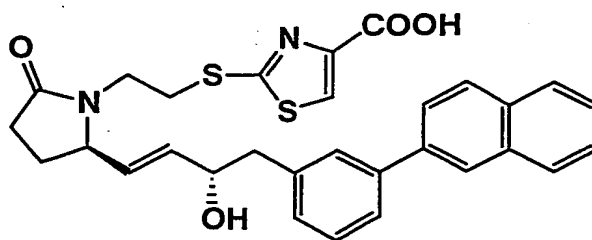
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.32 (m, 4H), 5.88 (dd, J = 15.0, 5.1 Hz, 1H), 5.61 (ddd, J = 15.0, 8.7, 1.5 Hz, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 13.8, 8.7 Hz, 1H), 2.70-2.10 (m, 9H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 1H)。

10

実施例 3 2 (m)

(15  $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (ナフタレン -  
2 - イル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1,  
2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノル - 5 - チア - 8 - アザプロ  
ロスタン

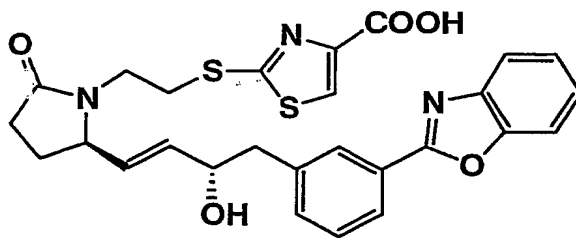


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR :  $\delta$  8.05-8.00 (m, 2H), 7.93-7.82 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H),  
7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 4H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8  
5 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.49 (q, J =  
6.0 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.35-3.05 (m, 3H), 2.95 (dd, J =  
7.2, 3.3 Hz, 2H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H)。

### 実施例 32 (n)

(15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(ベンゾオキサ  
10 ザール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イ  
ル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-  
8-アザプロスタン



TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

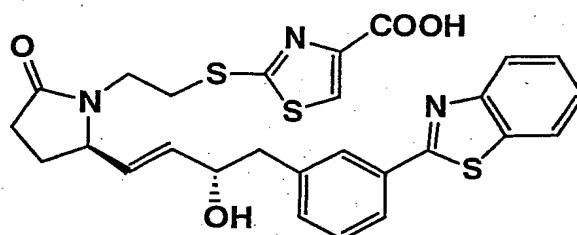
15 NMR :  $\delta$  8.45 and 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m,  
1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.50-7.36 (m, 4H), 5.94 (dd, J = 15.6, 4.5 Hz, 1H), 5.78 (dd,  
J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.60-3.20 (m, 4H),  
3.00 (dd, J = 14.4, 4.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 14.4, 9.0 Hz, 1H), 2.50-2.15 (m, 3H),  
1.85-1.70 (m, 1H)。

20

### 実施例 32 (o)

(15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(ベンゾチアゾ

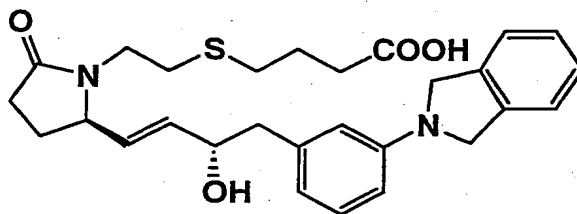
ール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-  
 -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-  
 アザプロスタン



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR : δ 8.29 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H),  
 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 5.90 (dd, J = 15.3, 3.9 Hz, 1H), 5.71 (dd,  
 J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 3.60-3.15 (m, 4H), 2.98  
 (dd, J = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.85-  
 10 1.70 (m, 1H)。

### 実施例 32 (p)

- (15α, 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(イソ  
 インドリン-2-イル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル  
 15 -5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸

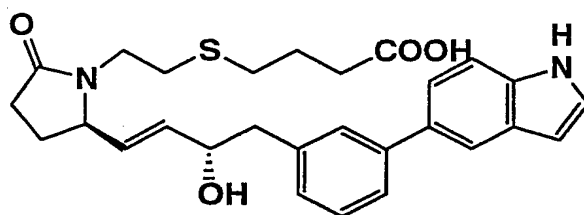


- TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR : δ 1.79 (m, 3H) 2.72 (m, 13H) 3.59 (m, 1H) 4.12 (m, 1H) 4.49 (m, 1H)

4.78 (m, 4 H) 5.55 (dd, J=15.66, 8.79 Hz, 1 H) 5.81 (dd, J=15.66, 5.49 Hz, 1 H) 6.57 (m, 2 H) 7.33 (m, 6 H)。

### 実施例 3 2 (q)

- 5 (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (インドール - 5 - イル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸

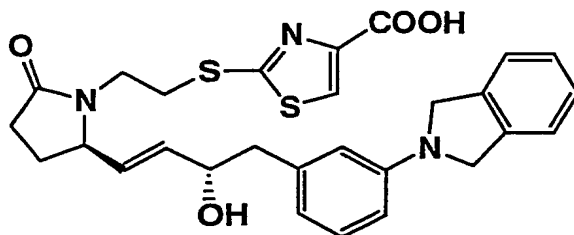


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR :  $\delta$  2.09 (m, 13 H) 2.90 (m, 3 H) 3.54 (m, 1 H) 4.07 (m, 1 H) 4.48 (m, 1 H) 5.46 (ddd, J=15.38, 8.79, 1.10 Hz, 1 H) 5.78 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H) 6.60 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.25 (m, 2 H) 7.46 (m, 4 H) 7.84 (m, 1 H) 8.35 (brs., 1 H) 。

### 実施例 3 2 (r)

- 15 (15  $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (イソインドリン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタン

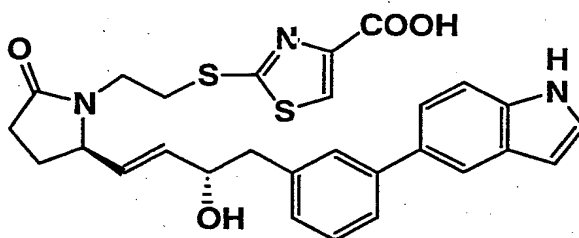


TLC : Rf 0.38 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR :  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.70-7.00 (m, 5H), 6.60-6.40 (m, 3H), 6.00-5.75 (m, 1H),  
 5.65-5.50 (m, 1H), 4.64 (s, 4H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.80-3.60 (m,  
 1H), 3.50-3.00 (m, 3H), 3.00-2.75 (m, 2H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.85-1.65 (m, 1H)。

5

### 実施例 32 (s)

(15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(インドール-  
 5-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1,  
 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプ  
 10 ロスタン



TLC : Rf 0.36 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  10.47 (s, 1H), 8.17 and 8.14 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H),  
 7.50-7.22 (m, 6H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.50-6.46 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 15.0, 6.9 Hz,  
 15 1H), 5.28 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.55-3.45  
 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.20-2.70 (m, 4H), 2.35-2.00 (m, 3H), 1.70-1.50 (m, 1H)。

### 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1錠中に0.5mgの活  
 20 性成分を含有する錠剤100錠を得た。

・ (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メト  
 キシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザ

- プロスト-13-エン酸・ $\alpha$ -シクロデキストリン . . . . 250 mg  
 (含有量 50 mg)  
 ・カルボキシメチルセルロース カルシウム . . . . 200 mg  
 ・ステアリン酸マグネシウム . . . . 100 mg  
 5 ・微結晶セルロース . . . . 9.2 g

### 製剤例 2

- 以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 ml  
 1 ずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 バイアル中 0.2 mg の活  
 10 性成分を含有するバイアル 100 本を得た。  
 ・(15 $\alpha$ ; 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシー-16-(3-メト  
 キシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザ  
 プロスト-13-エン酸・ $\alpha$ -シクロデキストリン . . . . 100 mg  
 (含有量 20 mg)  
 15 ・マンニット . . . . 5 g  
 ・蒸留水 . . . . 100 ml

### 製剤例 3

- ポリ乳酸-グリコール酸共重合体 (以下、PLGA と略記する。) (ポリ  
 20 乳酸: グリコール酸 = 1 : 1 (モル%)、重量平均分子量 80,000、90 mg、  
 三井化学株式会社) と以下の本発明化合物 (10 mg) のジクロロメタン (3  
 mL) 溶液を調製した。TK ロボミックス (特殊機化、MARK II 2.5 型) を用  
 いて、6,000 rpm で攪拌した 0.1% ポリビニルアルコール (ナカライテスク株  
 式会社) 水溶液 (300 ml) 中に、上記で調製した溶液を加え、室温で 2  
 25 分間攪拌し、O/W エマルジョンとした。この O/W エマルジョンを室温で  
 3 時間攪拌し、ジクロロメタンを揮発させ、油相を固化させた後、遠心分離

器（日立、05PR-22）を用いて、1,000 r p mで10分間遠心分離した。上清を除き、注射用蒸留水（35 mL）で分散後、再び遠心分離器を用いて、1,000 r p mで10分間遠心分離した。この操作を2回行ない、遊離薬物等を洗浄した。最終的に上清を除き、沈殿物を減圧下で乾燥させることによって、マ

5    マイクロスフェアを製造した。

以下に、このマイクロスフェア製剤に用いた本発明化合物を示した。

製剤例3（1）：実施例18

製剤例3（2）：実施例16（f）

製剤例3（3）：実施例16（e）

10

#### 製剤試験例1

製剤例3（1）および3（2）で製造したマイクロスフェア（約10 mg）に適当な内部標準含有のアセトニトリル溶液を加えて、超音波処理し、溶解した。この溶液中の各本発明化合物含有量を高速液体クロマトグラフィー（H  
15    P L C）で測定し、マイクロスフェア中の本発明化合物の封入率を次式により算出した。

$$\text{測定含有量} / \text{理論上の含有量} \times 100$$

その結果、製剤例3（1）は、93%、製剤例3（2）は、100%、製剤例3（3）は96%の封入率であった。

20

#### 製剤試験例2

製剤例3（1）で製造したマイクロスフェアを生理食塩水に懸濁した（化合物量として10 mg / kgとなるように調製した）。この懸濁液をベントバルビタール麻酔下、雄性SDラット（n=3）の後頸部に皮下投与した。

25    投与後一定時間毎にエーテル麻酔下で採血し、その血液から分離した血漿を固相抽出し、化合物の濃度をLC / MS / MS法で測定した。

その結果、21日目においても、化合物の血中濃度が持続されていたことが確認された。

[本発明化合物の薬理活性]

5 例えば、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた実験室の実験により本発明化合物の薬理活性を確認した。

(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)) に準  
10 じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウスEP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3α</sub>、EP<sub>4</sub>) をそれぞれ発現したCHO細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分 (0.5mg/ml)、<sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub>を含む反応液 (200μl) を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した<sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub>をガラスフィルター (G  
15 F/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

K<sub>d</sub>値は、Scatchard plots から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)] 。非特異的結合は過剰量 (2.5μM) の非標識PGE<sub>2</sub>の存在下での結合として求めた。本発明化合物による<sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub>結合阻害作用の測定は、<sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub> (2.5nM) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応  
20 にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー: 10mMリン酸カリウム (pH6.0) , 1mM EDTA, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1M NaCl。

各化合物の解離定数K<sub>i</sub> (μM) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d)) ;$$

25 本発明化合物のEP<sub>4</sub>受容体に対する結合活性を表121に示す。



表 1 2 1

実施例番号	解離定数K <sub>i</sub> (nM)
2 (p p)	0.24
3 (e)	0.71

(ii) E P<sub>4</sub>受容体アゴニスト活性

プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた E P<sub>4</sub>受容体アゴニスト活性測定実験

- 5 ニシガキ (Nishigaki) らの方法 (FEBS lett., 364, 339-341 (1995)) に準じて、マウス E P<sub>4</sub>レセプターサブタイプを発現した C H O細胞を調製し、24 ウェルマイクロプレートに 1 0<sup>5</sup> cells/well で播種し、2 日間培養し実験に供した。各 well を M E M (minimum essential medium) 5 0 0 μL で洗浄した後、assay medium (MEM containing 1mmol/L IBMX, 1% BSA) 4 5 0 μL を加え、3 7 °C
- 10 で 1 0 分間インキュベーションした。その後、P G E 2 単独、またはこれと試験化合物を共に含む溶液 5 0 μL を添加し、反応を開始し、3 7 °C で 1 0 分間反応した後、氷冷トリクロロ酢酸 (1 0 % w/v) 5 0 0 μL を添加して反応を停止させた。この反応液を 1 回凍結 (− 8 0 °C) 融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし 13,000 r p m で 3 分間遠心分離して得られる上
- 15 清を用いて、c A M P assay kit にて c A M P 濃度を測定した。すなわち、この上清 1 2 5 μL に [<sup>125</sup> I] c A M P assay kit (Amersham 社製) のバッファ (buffer) を加え 5 0 0 μL とし、これを 0.5 m o l / L トリー n - オクチルアミン (tri-n-octylamine) のクロロホルム溶液 1 m L と混和し、クロロホルム層中のトリクロロ酢酸を除去したのち、水層をサンプルとして [<sup>125</sup> I] c
- 20 A M P assay kit に記載されている方法に順じ、サンプル中の c A M P 量を定量した。

なお、本発明化合物のアゴニスト作用 ( $EC_{50}$  値) は、 $PG E_2$  単独での最大効果を 100% としたときの 50% の cAMP 産生作用を算出し、 $EC_{50}$  値とした。

その結果、本発明化合物は有意で強力な  $EP_4$  受容体アゴニスト活性を示した。

(iii) TNF- $\alpha$  産生抑制作用

SD 系雄性ラットを用いて、LPS ( $10 \mu g / 2 ml / kg$ ) を尾静脈内投与し、投与 90 分後に腹部大静脈から、ヘパリン加採血し、血漿を調製した。ELISA キット (Rat TNF- $\alpha$  Immunoassay kit、Biosource 社) を用いて、血漿中の TNF- $\alpha$  量を測定した。本発明化合物は等モルの 0.02 mol / L 水酸化ナトリウム溶液に溶解したのち、蒸留水にて希釈し、LPS 投与 30 分前に経口投与した。対照群 (LPS 処置、化合物無投与) における血漿中の TNF- $\alpha$  濃度を 100% とした時、TNF- $\alpha$  の産生を 50% 抑制する濃度を有効濃度 ( $IC_{50}$ ) とした。その結果、本発明化合物は有意な TNF- $\alpha$  産生抑制作用を示した。

(iv) 慢性関節リュウマチ抑制作用

(1) ラットコラーゲン惹起関節炎

Osterman らの方法 (Inflamm. Res. 44, 258-263) に準じておこなった。雌性 DA/Slc 系ラットをもちいて、惹起剤 (牛由来タイプ II コラーゲンの 0.3% 溶液に等量の生理食塩水と 2 倍量のアジュバンド不完全フロイントを加えてエマルジョンにしたもの) を背部皮内に 0.1 ml ずつ、4ヶ所に投与し、その 1 週間後に同惹起剤を再度、尾根部に皮内投与することで関節炎を惹起した。27 日目に紅斑と腫脹の強さに応じて、四肢各々に評点を付け 30 点満点で評価した。本発明化合物は等モルの 0.02 mol / L 水酸化ナトリウム溶液に溶解した後、蒸留水にて希釈したものを惹起剤の 1 回目投与翌日から 1 日 3 回経口投与した。

## [結果]

本発明化合物のラットコラーゲン惹起関節炎に対する効果を表 1 2 2 に示した。

表 1 2 2

化合物	投与用量	関節炎スコア (平均値±標準誤差)
実施例 2	vehicle	24.6 ± 1.0
	1000 µg/kg	17.3 ± 1.5*
実施例 3 (b)	vehicle	24.6 ± 1.0
	300 µg/kg	19.3 ± 1.4*
実施例 3 (l)	vehicle	27.0 ± 1.2
	100 µg/kg	16.3 ± 3.0*
実施例 3 (k k)	vehicle	23.4 ± 3.0
	100 µg/kg	11.9 ± 3.6*
実施例 4 (h)	vehicle	27.0 ± 1.2
	300 µg/kg	9.8 ± 1.9*

\* : p&lt;0.05

- 5 その結果、対照群（蒸留水を 1 日 3 回経口投与）と比較して、本発明化合物を投与することで有意な関節炎症状の改善と足容積増加（浮腫）抑制が認められた。

## (2) マウスカクテル抗体惹起関節炎

雄性 DBA/1JNCj 系マウスにタイプ II コラーゲンに対する抗体のカクテルを

2 m g / 0.5 m L / mouse の用量で静脈内投与した。さらに、3 日後にリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide) を 2 5  $\mu$  g / 0.1 m L / mouse の用量で腹腔内投与し、関節炎を惹起した。1 0 日目に紅斑と腫脹の強さに応じて、四肢各々に 4 点満点で評点を付け評価した。本発明化合物は等モルの 0.02 m o l / L 水酸化ナトリウム溶液に溶解した後、蒸留水にて希釈したものをリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide) 投与 3 0 分前から 1 日 3 回経口投与した。

その結果、対照群 (蒸留水を 1 日 3 回経口投与) と比較して、本発明化合物を投与することで有意な関節炎症状の改善と足容積増加 (浮腫) 抑制が認められた。

#### (v) 骨形成促進作用 1

1 1 週齢の S D 系雌性ラット (平均 2 7 1 g) を一群 5 匹で用いた。ペントバルビタール麻酔下、ラットの側腹部を切開し、卵巢を摘出し、縫合した。シャム群には、切開・縫合のみを行ない、卵巢摘出は行なわなかった。

摘出手術後、6 日目より、本発明化合物 (等モルの 0.02 m o l / L 水酸化ナトリウム溶液に溶解したのち、蒸留水にて希釈しすることで調整) を 1 日 3 回、2 ヶ月間経口投与した。コントロール群およびシャム群には、生理食塩水を投与した。試験終了後、各動物群を、屠殺し、剖検した。左大腿骨の海面骨領域の骨密度を末梢骨骨密度測定装置 (X C T—9 6 0 A、ノーランド / ストラテック社) を用いて測定した。

その結果、本発明化合物は、コントロール (非投与群) に較べ、有意に骨密度を増加させた。

#### (vi) 骨形成促進作用 2

6 ヶ月齢前後のビーグル / C S K 系イヌを用いることで骨形成促進作用を検討することができる。

本発明化合物を生理食塩水に溶解し、4 週間にわたり経口投与をおこな

い、対照群には、等量の生理食塩水を投与する。投薬終了後、各群動物を屠殺し、剖検し、骨面積と骨密度を測定する。

(1) 骨面積の測定

5 摘出した大腿骨を10%緩衝ホルマリン液にて固定後、滑車溝より25mm中央よりで骨軸に垂直に巾10mmで輪切りし、骨端部に近い面を一定距離でカメラで撮影し、コンピュータに取り込み、骨面積を画像解析により測定する。

(2) 骨密度の測定

10 (1) で用いた1cm巾のサンプルを側面から、X線撮影した後、コンピュータに取り込み一定巾のエリアにおける単位面積あたりの放射線量を測定し、骨密度を求める(マイクロフォーカスX線拡大撮影システム $\mu$ FX-1000(フジフィルム))。

(vii) 骨折治癒促進作用 1

15 Markel らの方法 (J. Bone and Joint Surgery 73A, 914 - 923, 1991) に準じて行うことができる。6ヶ月齢前後のビーグル/CSK系イヌを用い、麻酔下にて大腿部の脛骨を骨折させ、3ヶ月間定期的にX線撮影をおこない、治癒の進行を評価することで骨折治癒促進作用を容易に判定できる。本発明化合物は毎日経口にて投与する。対照群には蒸留水を投与する。治癒促進作用が認められた時点で脛骨を摘出し、骨密度や骨強度を測定することでさらに定量的に評価できる。

(viii) 胃潰瘍抑制作用

25 SD系ラットをもちいて、インドメタシンを20mg/kgで経口投与することで胃潰瘍惹起した。6時間後に胃を摘出し、粘膜潰瘍の面積を測定した。本発明化合物はインドメタシン投与の30分前に経口投与した。その結果、本発明化合物は、コントロール(非投与群)に比べ、有意に潰瘍面積を減少させた。

## (ix) 骨折治癒促進作用 2

R. Sakai (Bone, 25, 191-196 (1999)), H. Kawaguchi (Endocrinology, 135, 774-781 (1994)) および T. Hoshino (J Biomed Mater Res, 51, 229-306 (2000)) らの方法に準じ、8週齢の雄性 I G S 系ラットをもちいて骨折モデルを作成した。ペントバルビタール・Na 麻酔したラットの左後足の毛を刈り、ピクシリン S 500 (500 mg 力価) (明治製菓 (株)) を 10 mg 力価 / 100  $\mu$ L 蒸留水 / body の用量で筋肉内投与した後、腓骨部位の皮膚 (膝関節裏からアキレス腱まで) を切開し、筋肉組織を剥離し、腓骨を露出させた。鋭利なハサミを用いて腓骨中央部付近を切断し、骨折部位を作製後、骨の位置を骨折前の状態に修正した。術創部を閉じ、縫合した後、ヨードチンキ / 消毒用エタノールを用いて術創部を消毒した。骨折作成後、術創部を閉じる前に一度だけ製剤例 3 (1) で製造したマイクロスフェアの 0.2% Tween 80 を含む生理食塩水懸濁液 (活性薬物量として 0.3 mg / kg 含有、約 60  $\mu$ L) を添加した。また、比較対照として、化合物 (1) を、あらかじめ頸動脈に留置したカテーテルより、1 日 2 回 2 時間持続注入した。これを実験終了日までおこなった。実験開始から 21 日目にラットを CO<sub>2</sub> ガスで安楽死させた後、両後足の筋肉等の結合組織を取り除き、両側の腓骨を採取した。採取した腓骨は軟 X 線撮像をおこない、骨折線の有無や仮骨形成等の骨折治癒の進展を評価するとともに、骨折部位周辺の骨密度測定、および、骨強度測定をおこなった。

## (1) 小焦点 X 線拡大撮影システムを用いた仮骨領域の骨密度測定

採取した腓骨の骨折部位の仮骨領域骨密度を C. Matsumoto (Calcif Tissue Int, 55, 324-329 (1994))、山崎 薫 (日本臨床, 56, 1464-1468 (1998))、中川恵一 (先端医療, 4(6), (1996)) らの報告を参考に測定した。小焦点 X 線拡大撮影システム ( $\mu$ フォーカス X 線拡大撮像システム (FUJIFILM) / イメージングプレート (BAS-IP MS 2025 ; FUJIFILM)) を用いて管電圧 40 kV、管電流

100  $\mu$ A、照射時間 5 秒の X 線出射条件で 4 倍拡大撮像を行なった。撮像に際しては、骨密度測定用の検量線を作成するためのマウス用骨塩定量ファントム（（株）京都科学）を併置した。次に撮像をバイオイメージングアナライザー BAS-1800（FUJIFILM）／イメージリーダー（Image Reader；FUJIFILM）で読みとった後、イメージゲージ（Image Gauge；ver.3.1.12，FUJIFILM）を用いて画像処理を行なった。仮骨領域として骨折線（面）を基準として遠位（踵）方向および近位（膝）方向に各 3 mm の関心領域（Region of interest: 以下 ROI と略記する）を設定し、骨塩定量ファントムより得られた検量線から各 ROI の骨密度を算出した。骨折側の仮骨領域の骨密度は、以下の数式により算出し、平均値±標準誤差（mg/cm<sup>2</sup>）で表記した。

$$\text{仮骨領域骨密度} = \{ (\text{「近位部仮骨領域骨密度」} \times A) + (\text{「遠位部仮骨領域骨密度」} \times B) \} / (A + B)$$

A は近位部仮骨領域 ROI 面積を表わし、

B は遠位部仮骨領域 ROI 面積を表わす。

## 15 (2) 3 点折り曲げ試験による骨強度測定

T. Hoshino (J Biomed Mater Res, 51, 229-306 (2000)) らの報告に準じて、3 点折り曲げ試験を行なった。インストロン万能材料試験機 5544 型（インストロンジャパン）／Merlin（インストロンジャパン；version 22043）を用いて折り曲げ速度 2.5mm/sec、サンプルホルダー幅 10 mm の条件で破壊強度およびエネルギー吸収を測定した。骨強度データは、各個体それぞれについて、非骨折側に対する骨折側の相対的な骨強度として算出し、平均値±標準誤差（% of intact）で表記した。

### [結果]

製剤例 3 (1) で製造したマイクロスフェア（活性薬物量として 0.3mg/kg 含有）と対照群（0.2% Tween 80 を含む生理食塩水）を骨折部に一度だ

け処置した場合の骨折治癒促進効果を表 1 2 3 に示した。

製剤例 3 (3) で製造したマイクロスフェア (活性薬物量として 1 mg / kg 含有) と対照群 (0.2% Tween 80 を含む生理食塩水) を骨折部に一度だけ処置した場合の骨折治癒促進効果を表 1 2 4 に示した。

表 1 2 3

	骨密度 (mg/cm <sup>2</sup> )	破壊強度 (% of intact)
製剤例 3 (1)	60.9±4.0	149.8±12.4%
対照群	39.8±2.7	62.8±8.5%

5

表 1 2 4

	骨密度 (mg/cm <sup>2</sup> )	破壊強度 (% of intact)
製剤例 3 (3)	51.6±3.8	114.6±10.4%
対照群	36.5±2.5	55.3±5.7%

化合物 (1) (50 ng / kg / min) および対照群 (生理食塩水投与) を 21 日間、1 日 2 回、2 時間の静脈内投与した場合の骨折治癒促進効果を表 1 2 5 に示した。



表 1 2 5

	骨密度 (mg/cm <sup>2</sup> )	破壊強度 (% of intact)
化合物 (1)	42.8±2.58	90.4±12.4%
対照群	35.2±1.91	55.2±9.77%

表 1 2 3 および表 1 2 4 と、表 1 2 5 を比較しても明らかなように、上記の本発明の製剤例 3 (1) および 3 (3) で製造したマイクロスフェアを一度だけ処置した場合の骨折治癒促進効果は、化合物 (1) を 2 1 日間の静脈内投与した場合に比べると非常に強いものであった。

(x) 潰瘍性大腸炎抑制作用

雄性 C 5 7 B L / 6 系マウスに 7 % デキストラン硫酸ナトリウム (以下、D S S と略記する) 水溶液を自由に飲水させた。飲水開始から 1 日置きに、体重およびクリニカルスコアを測定した。クリニカルスコアは下痢スコア (正常 : 0 , 軟便 : 2 , 下痢 : 4 ) および血便スコア (正常 : 0 , 出血 : 2 , 大出血 : 4 ) の合計で算出した。D S S 水溶液飲水 1 0 日にエーテル麻酔下、後大静脈よりヘパリン加採血し、血球カウンターを用いてヘマトクリット値を測定した。D S S 水溶液飲水 0 日から 1 0 日まで反発明化合物を 1 0 , 3 0 , 1 0 0 および 3 0 0  $\mu$  g / 1 0 m L / k g の用量で 1 日 2 回反復経口投与した。その結果、本発明化合物は、有意な潰瘍性大腸炎抑制作用を示した。

## 請 求 の 範 囲

1.  $EP_4$ アゴニストを有効成分として含有する局所投与用骨量低下疾患の予防および／または治療剤。

5

2. 骨量低下疾患が原発性骨粗鬆症、二次性骨粗鬆症、癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損、骨壊死の骨疾患、骨の手術後の骨形成、骨移植代替療法である請求の範囲1記載の予防および／または治療剤。

10 3.  $EP_4$ アゴニストを有効成分として含有する持続性製剤。

4. 持続性製剤がマイクロスフェア製剤、マイクロカプセル製剤、ナノスフェア製剤またはフィルム製剤である請求の範囲3記載の製剤。

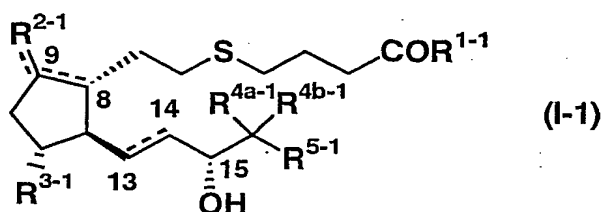
15 5. 請求の範囲3記載の製剤を局所投与することを特徴とする骨量低下疾患の予防および／または治療剤。

6.  $EP_4$ アゴニストがプロスタグランジン骨格を有する化合物である請求の範囲1記載の骨量低下疾患の予防および／または治療剤。

20

7.  $EP_4$ アゴニストがプロスタグランジン骨格を有する化合物である請求の範囲3記載の持続性製剤。

8. プロスタグランジン骨格を有する化合物が、一般式(I-1)



[式中、 $R^{1-1}$ は、ヒドロキシ、C1～6アルキルオキシ、または $NR^{6-1}R^{7-1}$ 基（基中、 $R^{6-1}$ および $R^{7-1}$ は独立して、水素原子またはC1～4アルキルを表わす。）を表わし、

- 5  $R^{2-1}$ は、オキシ、ハロゲン、または $O-COR^{8-1}$ 基（基中、 $R^{8-1}$ は、C1～4アルキル、フェニル、またはフェニル（C1～4アルキル）を表わす。）を表わし、

$R^{3-1}$ は、水素原子またはヒドロキシを表わし、

$R^{4a-1}$ および $R^{4b-1}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル

- 10 ルを表わし、

$R^{5-1}$ は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：

(i) 1～3個の

C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

C2～4アルケニルオキシ-C1～4アルキル、

- 15 C2～4アルキニルオキシ-C1～4アルキル、

C3～7シクロアルキルオキシ-C1～4アルキル、

C3～7シクロアルキル（C1～4アルキルオキシ）-C1～4アルキル、

フェニルオキシ-C1～4アルキル、

フェニル-C1～4アルキルオキシ-C1～4アルキル、

- 20 C1～4アルキルチオ-C1～4アルキル、

C2～4アルケニルチオ-C1～4アルキル、

C2～4アルキニルチオ-C1～4アルキル、

C3～7シクロアルキルチオ-C1～4アルキル、

C 3～7シクロアルキル (C 1～4アルキルチオ) - C 1～4アルキル、  
フェニルチオ-C 1～4アルキル、または

フェニル-C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキル、

(ii) C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、

5 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、

C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、

C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、

C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、

10 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、

C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、または

C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、

(iii) ハロアルキルまたはヒドロキシ-C 1～4アルキル、または

(iv) C 1～4アルキルおよびヒドロキシ；

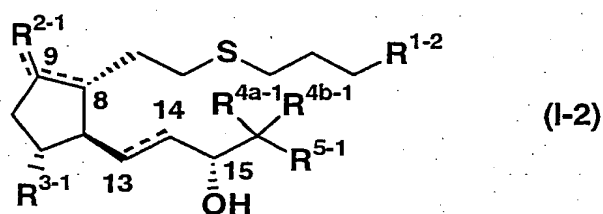
15 記号  $\equiv$  は、一重結合または二重結合を表わす。

ただし、 $R^{2-1}$ がO-COR<sup>8-1</sup>基である場合、8-9位は二重結合を表わす。]

で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲1記載の治療および／または予防剤。

20 9. プロスタグランジン骨格を有する化合物が、請求の範囲8記載の一般式(I-1)で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲3記載の持続性製剤。

10. プロスタグランジン骨格を有する化合物が、一般式(I-2)



[式中、 $R^{1-2}$ は

(1)  $-\text{CO}- (\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_{m-2}-\text{OH}$ 基、

(2)  $-\text{COO}-Y^2-R^{9-2}$ 基、

5 (3)  $-\text{COO}-Z^{1-2}-Z^{2-2}-Z^{3-2}$ 基

(基中、 $Y^2$ は単結合、またはC1～10アルキレン基を表わし、

$R^{9-2}$ は、(1)フェニル基、または(2)1～3個のC1～10アルキル基、C1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいビフェニル基を表わし、

10  $Z^{1-2}$ は

(1) C1～15アルキレン基、

(2) C2～15アルケニレン基、または

(3) C2～15アルキニレン基を表わし、

$Z^{2-2}$ は

15 (1)  $-\text{CO}-$ 基、

(2)  $-\text{OCO}-$ 基、

(3)  $-\text{COO}-$ 基、

(4)  $-\text{CONR}^{11-2}-$ 基、

(5)  $-\text{NR}^{12-2}\text{CO}-$ 基、

20 (6)  $-\text{O}-$ 基、

(7)  $-\text{S}-$ 基、

(8)  $-\text{SO}-$ 基、

(9)  $-\text{SO}_2-$ 基、

(10)  $-NR^{13-2}$  - 基、

(11)  $-NR^{14-2}CONR^{15-2}$  - 基、

(12)  $-NR^{16-2}COO$  - 基、

(13)  $-OCONR^{17-2}$  - 基、または

5 (14)  $-OCCOO$  - 基を表わし、

$Z^{3-2}$  は

(1) 水素原子、

(2)  $C1 \sim 15$  アルキル基、

(3)  $C2 \sim 15$  アルケニル基、

10 (4)  $C2 \sim 15$  アルキニル基、

(5)  $ring1^2$ 、または

(6)  $C1 \sim 10$  アルコキシ基、 $C1 \sim 10$  アルキルチオ基、 $C1 \sim 10$  アルキル- $NR^{18-2}$  - 基、または  $ring1^2$  で置換された、 $C1 \sim 10$  アルキル基を表わし、

15  $ring1^2$  は

(1) 一部または全部が飽和されていてもよい  $C3 \sim 15$  の単環、二環または三環式炭素環アリール、または

(2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい 3 ~ 15 員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

$R^{11-2}$ 、 $R^{12-2}$ 、 $R^{13-2}$ 、 $R^{14-2}$ 、 $R^{15-2}$ 、 $R^{16-2}$ 、 $R^{17-2}$  および  $R^{18-2}$  はそれぞれ独立して、水素原子または  $C1 \sim 15$  アルキル基を表わし、

$R^{11-2}$  と  $Z^{3-2}$  基が結合している窒素原子と一緒にあって、5 ~ 7 員の単環飽和ヘテロ環を表わしてもよく、上記ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 個のヘテロ原子を含んでもよく、

25  $ring1^2$ 、および  $R^{11-2}$  と  $Z^{3-2}$  が結合している窒素原子と一緒にあって表

わされる単環飽和ヘテロ環は

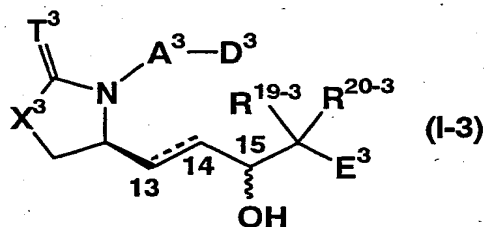
- (1) C 1～15 アルキル基、
- (2) C 2～15 アルケニル基、
- (3) C 2～15 アルキニル基、 および
- 5 (4) C 1～10 アルコキシ基、 C 1～10 アルキルチオ基または C 1～10 アルキル-NR<sup>19-2</sup>-基で置換された C 1～10 アルキル基から選択される 1～3 個の基で置換されてもよく、  
R<sup>19-2</sup>は水素原子、または C 1～10 アルキル基を表わし、  
「m-2」は 1 または 2 を表わす。) 表わし、

- 10 他の記号は、請求の範囲 8 記載と同じ意味を表わす。]

で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲 1 記載の治療および／または予防剤。

11. プロスタグランジン骨格を有する化合物が、請求の範囲 10 記載の  
15 一般式 (I-2) で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲 3 記載の持続性製剤。

12. プロスタグランジン骨格を有する化合物が、一般式 (I-3)



20

[式中、  は、(1)一重結合または(2)二重結合を表わし、

R<sup>19-3</sup>およびR<sup>20-3</sup>はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)C 1～10 アルキ

ル基、または(3)ハロゲン原子を表わし、

$T^3$ は、(1)酸素原子または(2)硫黄原子を表わし、

$X^3$ は、(1)  $-CH_2-$ 基、(2)  $-O-$ 基、または(3)  $-S-$ 基を表わし、

$A^3$ は、 $A^{1-3}$ または $A^{2-3}$ を表わし、

5  $A^{1-3}$ は

(1) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルキレン基、

(2) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルケニレン基、または

10 (3) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～8アルキニレン基を表わし、

$A^{2-3}$ は  $-G^{1-3}-G^{2-3}-G^{3-3}-$ 基を表わし、

$G^{1-3}$ は

15 (1) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～4アルキレン基、

(2) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または

(3) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表わし、

20  $G^{2-3}$ は

(1)  $-Y^3-$ 基、

(2)  $-(ring 1^3)-$ 基、

(3)  $-Y^3-(ring 1^3)-$ 基、

(4)  $-(ring 1^3)-Y^3-$ 基、または

25 (5)  $-Y^3-(C 1\sim 4\text{アルキレン})-(ring 1^3)-$ 基を表わし、

$Y^3$ は、(1)  $-S-$ 基、(2)  $-SO-$ 基、(3)  $-SO_2-$ 基、(4)  $-O-$ 基、また



は(5)-NR<sup>1-3</sup>-基を表わし、

R<sup>1-3</sup>は、(1)水素原子、(2)C 1～10アルキル基、または(3)C 2～10アシル基を表わし、

G<sup>3-3</sup>は

5 (1) 単結合、

(2) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 1～4アルキレン基、

(3) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルケニレン基、または

10 (4) 1～2個のC 1～4アルキル基で置換されていてもよい直鎖のC 2～4アルキニレン基を表わし、

D<sup>3</sup>は、D<sup>1-3</sup>またはD<sup>2-3</sup>を表わし、

D<sup>1-3</sup>は

(1) -COOH基、

15 (2) -COOR<sup>2-3</sup>基、

(3) テトラゾール-5-イル基、または

(4) CONR<sup>3-3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>4-3</sup>基を表わし、

R<sup>2-3</sup>は、(1)C 1～10アルキル基、(2)フェニル基、(3)フェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(4)ビフェニル基を表わし、

20 R<sup>3-3</sup>は、(1)水素原子または(2)C 1～10アルキル基を表わし、

R<sup>4-3</sup>は、(1)C 1～10アルキル基または(2)フェニル基を表わし、

D<sup>2-3</sup>は

(1) -CH<sub>2</sub>OH基、

(2) -CH<sub>2</sub>OR<sup>5-3</sup>基、

25 (3) 水酸基、

(4) -OR<sup>5-3</sup>基、

(5) ホルミル基、

(6)  $-\text{CONR}^{6-3}\text{R}^{7-3}$ 基、

(7)  $-\text{CONR}^{6-3}\text{SO}_2\text{R}^{8-3}$ 基、

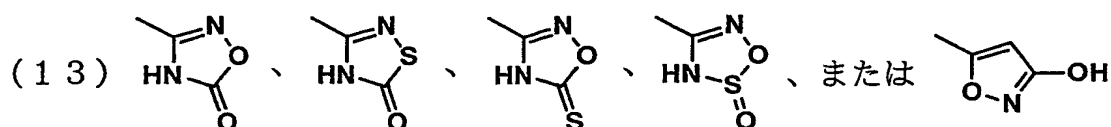
(8)  $-\text{CO}- (\text{NH}-\text{アミノ酸残基}-\text{CO})_{m-3}-\text{OH}$ 基、

5 (9)  $-\text{O}- (\text{CO}-\text{アミノ酸残基}-\text{NH})_{m-3}-\text{H}$ 基、

(10)  $-\text{COOR}^{9-3}$ 基、

(11)  $-\text{OCO}-\text{R}^{10-3}$ 基、

(12)  $-\text{COO}-\text{Z}^{1-3}-\text{Z}^{2-3}-\text{Z}^{3-3}$ 基、



10 を表わし、

$\text{R}^{5-3}$ はC 1～10アルキル基を表わし、

$\text{R}^{6-3}$ および $\text{R}^{7-3}$ はそれぞれ独立して、(1)水素原子または(2)C 1～10アルキル基を表わし、

$\text{R}^{8-3}$ はフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基を表わし、

15  $\text{R}^{9-3}$ は、(1)1～3個のC 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいビフェニル基で置換されたC 1～10アルキル基、または(2)1～3個のC 1～10アルキル基、C 1～10アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されたビフェニル基を表わし、

$\text{R}^{10-3}$ は、(1)フェニル基または(2)C 1～10アルキル基を表わし、

20 「m-3」は、1または2を表わし、

$\text{Z}^{1-3}$ は、(1)C 1～15アルキレン基、(2)C 2～15アルケニレン基、または(3)C 2～15アルキニレン基を表わし、

$\text{Z}^{2-3}$ は、(1) $-\text{CO}-$ 基、(2) $-\text{OCO}-$ 基、(3) $-\text{COO}-$ 基、(4) $-\text{CONR}^{11-3}-$ 基、(5) $-\text{NR}^{12-3}\text{CO}-$ 基、(6) $-\text{O}-$ 基、(7) $-\text{S}-$ 基、(8) $-\text{SO}-$ 基、

25  $-\text{SO}_2-$ 基、(9) $-\text{NR}^{13-3}-$ 基、(10) $-\text{NR}^{14-3}\text{CONR}^{15-3}-$ 基、

(12) -NR<sup>16-3</sup>COO-基、(13) -OCONR<sup>17-3</sup>-基、または(14) -OCO  
O-基を表わし、

Z<sup>3-3</sup>は、(1)水素原子、(2)C1~15アルキル基、(3)C2~15アルケニル  
基、(4)C2~15アルキニル基、(5)ring 2<sup>3</sup>、または(6)C1~10ア  
5 ルコキシ基、C1~10アルキルチオ基、C1~10アルキル-NR<sup>18-3</sup>-基、  
またはring 2<sup>3</sup>で置換されたC1~10アルキル基を表わし、

R<sup>11-3</sup>、R<sup>12-3</sup>、R<sup>13-3</sup>、R<sup>14-3</sup>、R<sup>15-3</sup>、R<sup>16-3</sup>、R<sup>17-3</sup>およびR<sup>18-3</sup>はそれぞれ  
独立して、(1)水素原子または(2)C1~15アルキル基を表わし、

R<sup>11-3</sup>とZ<sup>3-3</sup>基が結合している窒素原子と一緒にあって、5~7員の単環式  
10 飽和ヘテロ環を表わしてもよく、該ヘテロ環はさらに酸素原子、窒素原子お  
よび硫黄原子から選択される1個のヘテロ原子を含んでもよく、

E<sup>3</sup>は、E<sup>1-3</sup>またはE<sup>2-3</sup>を表わし、

E<sup>1-3</sup>は

(1) C3~7シクロアルキル基、または  
15 (2) ring 3<sup>3</sup>を表わし、

E<sup>2-3</sup>は

(1) C3~7シクロアルキル基、  
(2) ring 4<sup>3</sup>、または  
(3) ring 5<sup>3</sup>を表わし、  
20 ring 1<sup>3</sup>、およびring 5<sup>3</sup>は、1~3個のR<sup>21-3</sup>および/またはR<sup>22-3</sup>  
で置換されてもよく、

ring 3<sup>3</sup>は1~2個のR<sup>21-3</sup>で置換されてもよく、

E<sup>2-3</sup>によって表わされるC3~7シクロアルキル基は、必ず1個のR<sup>21-3</sup>ま  
たはR<sup>22-3</sup>で置換されており、さらに1~2個のR<sup>21-3</sup>および/またはR<sup>22-3</sup>  
25 で置換されてもよく、

ring 4<sup>3</sup>は必ず1個のR<sup>22-3</sup>で置換されており、さらに1~2個のR<sup>21-3</sup>

および／または  $R^{22-3}$  で置換されてもよく、

$R^{11-3}$  と  $Z^{3-3}$  基が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環、または  $ring\ 2^3$  は  $R^{23-3}$  で置換されてもよく、

$R^{21-3}$  は、(1)  $C\ 1\sim 10$  アルキル基、(2)  $C\ 1\sim 10$  アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4) ニトロ基、(5) 1～3個のハロゲン原子で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルキル基、または(6) フェニル基を表わし、

$R^{22-3}$  は、(1)  $C\ 2\sim 10$  アルケニル基、(2)  $C\ 2\sim 10$  アルキニル基、(3)  $C\ 1\sim 10$  アルキルチオ基、(4) 水酸基、(5)  $-NR^{24-3}R^{25-3}$  基、(6)  $C\ 1\sim 10$  アルコキシ基で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルキル基、(7) 1～3個のハロゲン原子で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルコキシ基で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルキル基、(8)  $-NR^{24-3}R^{25-3}$  基で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルキル基、(9)  $ring\ 6^3$ 、(10)  $-O-ring\ 7^3$ 、(11)  $ring\ 7^3$  で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルキル基、(12)  $ring\ 7^3$  で置換された  $C\ 2\sim 10$  アルケニル基、(13)  $ring\ 7^3$  で置換された  $C\ 2\sim 10$  アルキニル基、(14)  $ring\ 7^3$  で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルコキシ基、(15)  $-O-ring\ 7^3$  で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルキル基、(16)  $-COOR^{26-3}$  基、または(17) 1～3個のハロゲン原子で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルコキシ基を表わし、

$R^{24-3}$ 、 $R^{25-3}$  および  $R^{26-3}$  はそれぞれ独立して、(1) 水素原子または(2)  $C\ 1\sim 10$  アルキル基を表わし、

$R^{23-3}$  は、(1)  $C\ 1\sim 15$  アルキル基、(2)  $C\ 2\sim 15$  アルケニル基、(3)  $C\ 2\sim 15$  アルキニル基、または(4)  $C\ 1\sim 10$  アルコキシ基、 $C\ 1\sim 10$  アルキルチオ基または  $C\ 1\sim 10$  アルキル- $NR^{27-3}$ -基で置換された  $C\ 1\sim 10$  アルキル基を表わし、

$R^{27-3}$  は、(1) 水素原子または(2)  $C\ 1\sim 10$  アルキル基を表わし、

$ring\ 1^3$ 、 $ring\ 2^3$ 、 $ring\ 5^3$ 、 $ring\ 6^3$ 、および  $ring\ 7^3$  は

(1) 一部または全部が飽和されていてもよいC 3～1 5の単環、二環または三環式炭素環アリール、または

(2) 酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部が飽和されていてもよい3～1 5員の単環、二環または三環式ヘテロ環アリールを表わし、

ring 3<sup>3</sup>およびring 4<sup>3</sup>は、(1)チエニル基、(2)フェニル基、または(3)フリル基を表わし、

ring 6<sup>3</sup>、およびring 7<sup>3</sup>は1～3個のR<sup>28-3</sup>で置換されてもよく、

R<sup>28-3</sup>は、(1)C 1～1 0アルキル基、(2)C 2～1 0アルケニル基、(3)C 2～1 0アルキニル基、(4)C 1～1 0アルコキシ基、(5)C 1～1 0アルコキシ基で置換されたC 1～1 0アルキル基、(6)ハロゲン原子、(7)水酸基、(8)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～1 0アルキル基、または(9)1～3個のハロゲン原子で置換されたC 1～1 0アルコキシ基で置換されたC 1～1 0アルキル基を表わす。

ただし、

(1) T<sup>3</sup>が酸素原子であり、かつX<sup>3</sup>が-CH<sub>2</sub>-基であり、かつA<sup>3</sup>がA<sup>1-3</sup>を表わし、かつD<sup>3</sup>がD<sup>1-3</sup>を表わすとき、E<sup>3</sup>はE<sup>2-3</sup>を表わし、

(2) ring 5<sup>3</sup>はC 3～7シクロアルキル基、フェニル基、チエニル基、またはフリル基を表わさず、

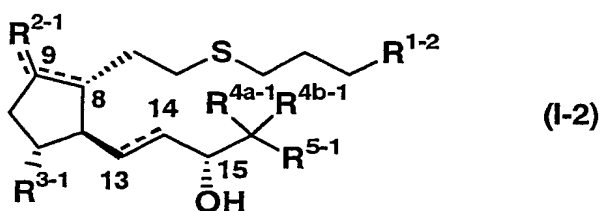
(3) ring 6<sup>3</sup>がフェニル基を表わすとき、フェニル基は少なくとも1個のR<sup>28-3</sup>で置換されているものとする。]

で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲1記載の治療および/または予防剤。

13. プロスタグランジン骨格を有する化合物が、請求の範囲12記載の一般式(I-3)で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩ま

たはそのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲 3 記載の持続性製剤。

14. 一般式 (I-2)

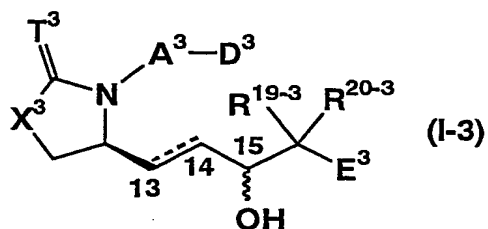


5

(式中の記号は請求の範囲 10 の記載と同じ意味を表わす。)

で示されるプロスタグランジン誘導体、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物。

10 15. 一般式 (I-3)



(式中の記号は請求の範囲 12 の記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物。

15

16.

(1) (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、

- (2) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フェニルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 5 (3) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (4) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 10 (5) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (6) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト
- 15 -13-エン酸、
- (7) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(2-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (8) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(2-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト
- 20 -13-エン酸、
- (9) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト-13-エン酸、
- 25 (10) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト

ト-13-エン酸、

(11) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

5 (12) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4-ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(13) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5-ジフルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザ  
10 プロスト-13-エン酸、

(14) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-ブロピルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(15) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エ  
15 トキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(16) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-イソプロピルオキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

20 (17) (15 $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-5, 13-ジエン酸、

(18) (15 $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
25 スト-5, 13-ジエン酸、

(19) (15 $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 5



ージメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
ロスト-13-エン酸、

(20) (15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-  
クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロ  
5 スト-5, 13-ジエン酸、

(21) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4-  
ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザ  
プロスト-5, 13-ジエン酸、

(22) (15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-  
10 フフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザ  
プロスト-5, 13-ジエン酸、

(23) (15 $\alpha$ , 5Z, 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-  
フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザ  
プロスト-5, 13-ジエン酸、

15 (24) (15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェ  
ニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスタン酸、ま  
たは

(25) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル  
- 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸・

20 3-フェニルフェニルエステルで示される化合物群から選ばれる化合物、そ  
の非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物。

17. 一般式 (I-3) 中、A<sup>3</sup>基中、-Y<sup>3</sup>-基が、-S-基を表わす請  
求の範囲15記載の化合物。

25

18. 化合物が、

- (1) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ノナノイルオキシエチルエステル、
- 5 (2) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・ピバロイルオキシメチルエステル、
- 10 (3) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステル、
- 15 (4) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・N, N-ジエチルアミノカルボニルメチルエステル、
- 20 (5) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-アセチルオキシエチルエステル、
- (6) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・ベンゾイルメチルエステル、
- 25 (7) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・イソプロピルオキシカルボニル

メチルエステル、

(8) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・N, N-ジエチルアミノカルボ

5 ニルオキシメチルエステル、

(9) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・t-ブチルオキシカルボニルメチルエステル、

10 (10) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・1-イソプロピルオキシカルボニルエチルエステル、

15 (11) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・1-ベンゾイルエチルエステル、

(12) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メトキシカルボニルメチルエス

20 テル、

(13) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-トリデカノイルオキシエチルエステル、

25 (14) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト

ラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ヘプタノイルオキシエチル  
エステル、

(15) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト

5 ラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・2-オクタノイルオキシエチル  
エステル、

(16) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト

10 ラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・2-デカノイルオキシエチルエ  
ステル、

(17) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト

ラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・アリルオキシカルボニルメチル  
エステル、

15 (18) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト

ラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・ノナノイルオキシメチルエステ  
ル、

(19) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
20 -16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト

ラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ヒドロキシエチルエステル、

(20) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト

ラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・フェニルエステル、

25 (21) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テト

ラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・カルボキシメチルエステル、

(22) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・ジプロピルカルバモイルメチル

5 エステル、

(23) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・ジブチルカルバモイルメチルエステル、

10 (24) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・4-ペンチルベンゾイルメチルエステル、

(25) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・1, 1-ジメチルヘプチルオキシカルボニルメチルエステル、

15 (26) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・ジベンチルカルバモイルメチルエステル、

20 (27) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チアプロスト-13-エン酸・2-オクチルオキシエチルエステル、

25 (28) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ

ー16ー(3-メトキシメチルフェニル)ー17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-(2, 2-ジメチルペンタノイルオキシ)エチルエステル、

(29) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ

5 ー16ー(3-メトキシメチルフェニル)ー17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・3-ブトキシプロピルエステル、

(30) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ

ー16ー(3-メトキシメチルフェニル)ー17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ブトキシエチルエステル、

10 (31) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
ー16ー(3-メトキシメチルフェニル)ー17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ベンチルオキシエチルエステル、

(32) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ

15 ー16ー(3-メトキシメチルフェニル)ー17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-ヘキシルオキシエチルエステル、

(33) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
ー16ー(3-メトキシメチルフェニル)ー17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-(2, 2-ジメチルオクタノイルオキシ)エチルエステル、

20 (34) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ  
ー16ー(3-メトキシメチルフェニル)ー17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2-(2, 2-ジエチルペンタノイルオキシ)エチルエステル、

25 (35) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ

ー16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・4- (4-クロロフェニル) フェニルエステル、

(36) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2- (アダマンタン-1-イルカルボニルオキシ) エチルエステル、または

(37) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・2- (2, 2-ジプロピルペンタノイルオキシ) エチルエステルで示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩またはそのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲14記載の化合物。

15 19. 化合物が、  
化合物が、

(1) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル、

20 (2) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(3) (5S, 15 $\alpha$ , 13E) -5-メチル-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メトキシメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テ  
25 トラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(4) (15 $\alpha$ , 13E) -5, 5-ジメチル-9-オキソ-15-ヒドロキ

シー 16 - (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(5) (15  $\alpha$ , 13 E) - 5, 5-エタノ-9-オキソ-15-ヒドロキシ  
- 16 - (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テ

5 ラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(6) (5 R, 15  $\alpha$ , 13 E) - 5-メチル-9-オキソ-15-ヒドロキシ  
- 16 - (3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(7) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-(2,  
10 2, 2-トリフルオロエトキシメチル) フェニル) - 17, 18, 19, 2  
0-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(8) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-メ  
トキシメチルフェニル) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-ヘプタノ  
ル-1, 5-(2, 5-インターチエニレン) - 8-アザプロスト-13-  
15 エン酸、

(9) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-クロ  
ロ-4-ヒドロキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-  
8-アザプロスト-13-エン酸、

(10) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - ((E)  
20 -1-プロベニルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-  
アザプロスト-13-エン酸、

(11) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-(2-  
フルオロフェニル) フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-  
8-アザプロスト-13-エン酸、

25 (12) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 - (3-(4-  
フルオロフェニル) フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-



8-アザプロスト-13-エン酸、

(13) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(5-メチルフラン-2-イル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

5 (14) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(ナフタレン-2-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(15) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(2-メトキシフェニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-

10 8-アザプロスト-13-エン酸、

(16) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(2-ヒドロキシフェニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(17) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(3-ヒドロキシフェニル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-

15 8-アザプロスト-13-エン酸、

(18) (15 $\alpha$ , 13E)-1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロロフェニル)-2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-ヘプタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

20 (19) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-シクロプロピルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

(20) (13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16, 16-ジフルオロ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

25 (21) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-ベ

ンジルオキシフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザ  
プロスト-13-エン酸、

(22) (15  $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-  
-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-

5 アザプロスト-5, 13-ジエン酸、

(23) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-[3-(ベ  
ンゾフラン-2-イル)フェニル] - 17, 18, 19, 20-テトラノール  
-8-アザプロスト-13-エン酸、

(24) (15  $\alpha$ , 13 E) - 2, 7-(1, 3-インターフェニレン) - 9-  
10 オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 3, 4, 5,  
6, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン  
酸、

(25) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(2-  
-フェニルエチニル)フェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-  
15 8-アザプロスト-13-エン酸、

(26) (15  $\alpha$ , 13 E) - 2, 7-(1, 4-インターフェニレン) - 9-  
オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 3, 4, 5,  
6, 17, 18, 19, 20-オクタノール-8-アザプロスト-13-エン  
酸、

20 (27) (15  $\alpha$ , 5 Z, 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-  
-クロロフェニル) - 2, 6-(1, 3-インターフェニレン) - 3, 4,  
5, 17, 18, 19, 20-ヘプタノール-8-アザプロスト-13-エン  
酸、

(28) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
25 チルフェニル) - 1, 5-(2, 5-インターチエニレン) - 2, 3, 4,  
17, 18, 19, 20-ヘプタノール-8-アザプロスト-13-エン酸、

- (29) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フ  
ルオロフェニル) - 5 - [5 - (5 - オキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾー  
ル - 3 - イル) チオフェン - 2 - イル] - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 1  
9, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン、
- 5 (30) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フ  
ルオロフェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターフリレン) - 2, 3, 4,  
17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- (31) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フ  
ルオロフェニル) - 3, 7 - (2, 5 - インターチエニレン) - 4, 5, 6,  
10 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- (32) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フ  
ルオロフェニル) - 5 - [5 - (テトラゾール - 5 - イル) チオフェン - 2  
- イル] - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - ア  
ザプロスト - 13 - エン、
- 15 (33) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (ナフタ  
レン - 1 - イル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 8 - アザプロス  
ト - 13 - エン酸、
- (34) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メ  
トキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア  
20 - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- (35) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - ク  
ロロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - ア  
ザプロスト - 13 - エン酸、
- (36) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - シ  
25 クロプロピルオキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノ  
ール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、

- (37) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(2, 2-トリフルオロエトキシメチル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (38) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-プロピルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (39) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロペンチル-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (40) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(チオフエン-2-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (41) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (42) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (43) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (44) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、
- (45) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-

アザプロスト-13-エン酸、

(46) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3, 4-ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

5 (47) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (ナフタレン-2-イル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(48) (15 $\alpha$ , 13E) - 2, 3-メタノ-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

10 (49) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-tert-ブチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(50) (13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 $\alpha$ -メチル-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(51) (13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16 $\beta$ -メチル-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

20 (52) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-エチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(53) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

25 (54) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フ

ルオロ-3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5  
-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(55) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロ  
ロ-4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5

5 -チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(56) (15 $\beta$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロ  
ロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-ア  
ザプロスト-13-エン酸、

(57) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
10 チルフェニル)-5-(5-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2,  
3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロス  
ト-13-エン、

(58) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロ  
ロフェニル)-4-(3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-イル)-1,  
15 2, 3, 17, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロス  
ト-13-エン、

(59) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロ  
ロフェニル)-2-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-  
イル)-1, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザ  
20 ロスト-13-エン、

(60) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-クロ  
ロフェニル)-2-(5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イ  
ル)-1, 17, 18, 19, 20-ペンタノール-5-チア-8-アザプロ  
スト-13-エン、

25 (61) (15 $\alpha$ , 13E)-1-メトキシ-9-オキソ-15-ヒドロキシ-  
16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5

ーチア-8-アザプロスト-13-エン、

(62) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フル  
ルオロフェニル) -5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2,  
3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロス  
5 ト-13-エン、

(63) (15 $\alpha$ , 13E) -1-メトキシ-9-オキソ-15-ヒドロキシ-  
16-(4-フルオロフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-  
5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

(64) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フ  
10 ルオロフェニル) -5-[5-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾー  
ル-3-イル) チアゾール-2-イル] -1, 2, 3, 4, 17, 18, 1  
9, 20-オクタノル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

(65) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-ク  
ロロフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-ア  
15 ザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、

(66) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フ  
ルオロフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-  
アザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、

(67) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
20 チルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-ア  
ザ-10-オキサプロスト-13-エン酸、

(68) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
チルアミノメチルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5-  
チア-8-アザプロスト-13-エン酸・塩酸塩、

(69) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-エ  
25 チル-4-フルオロフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5

ーチア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(70) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(5-メ  
チルフラン-2-イル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア  
-8-アザプロスト-13-エン酸、

5 (71) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(2-メ  
チルオキサゾール-5-イル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5  
-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(72) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(ベンゾ  
フラン-2-イル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8  
10 -アザプロスト-13-エン酸、

(73) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(5-エ  
チルフラン-2-イル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア  
-8-アザプロスト-13-エン酸、

(74) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4, 5  
15 -ジメチルフラン-2-イル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5  
-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(75) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
チルフラン-2-イル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア  
-8-アザプロスト-13-エン酸、

20 (76) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-ニ  
トロフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-ア  
ザプロスト-13-エン酸、

(77) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
チルイソオキサゾール-5-イル) -17, 18, 19, 20-テトラノル  
25 -5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(78) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ



トキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザ  
プロスト-13-エン-1-オール、

(79) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
トキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア  
5 - 8-アザプロスト-13-エン-1-オール、

(80) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3, 4  
-ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザ  
プロスト-13-エン-1-オール、

(81) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-ク  
10 ロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザプロスト  
-13-エン-1-オール、

(82) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-ク  
ロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-ア  
ザプロスト-13-エン-1-オール、

15 (83) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル  
- 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-アザプロスト-1  
3-エン-1-オール、

(84) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メ  
チルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-ア  
20 ザプロスト-13-エン-1-オール、

(85) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-フ  
ルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン-1-オール、

(86) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フ  
25 ルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン-1-オール、

- (87) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - ブ  
ロピルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 -  
アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール、
- (88) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - ト  
5 リフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 -  
チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール、
- (89) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - エ  
チルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - ア  
ザプロスト - 13 - エン - 1 - オール、
- 10 (90) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 4  
- ジフルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア  
- 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール、
- (91) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フ  
ルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テ  
15トラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール、
- (92) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フ  
ルオロ - 3 - メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5  
- チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール、
- (93) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - ク  
20ロロ - 4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5  
- チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1 - オール、
- (94) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メ  
チルフェニル) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 2, 3, 4,  
17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン - 1  
25 - オール、
- (95) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メ

チルフェニル) - 5 - (5-ヒドロキシメチルチアゾール-2-イル) - 1,  
2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザブ  
ロスト-13-エン、

(96) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-ク  
5 ロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-ア  
ザ-10-オキサブロスト-13-エン-1-オール、

(97) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フ  
ルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-  
アザ-10-オキサブロスト-13-エン-1-オール、

10 (98) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-フ  
ルオロフェニル) - 3, 7- (2, 5-インターチエニレン) - 4, 5, 6,  
17, 18, 19, 20-ヘプタノール-8-アザブロスト-13-エン-1  
-オール、

(99) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-エ  
15 チル-4-フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5  
-チア-8-アザブロスト-13-エン-1-オール、

(100) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (5-  
メチルフラン-2-イル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
ア-8-アザブロスト-13-エン-1-オール、

20 (101) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (5-  
エチルフラン-2-イル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
ア-8-アザブロスト-13-エン-1-オール、

(102) (15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メトキシ  
メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザブロス

25 タン酸・エチルエステル、

(103) (15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メトキシ

メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスタン酸、

(104) (15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスタン酸、

(105) (15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスタン酸、

10 (106) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸 N-メシルアミド、

(107) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸 N-フェニルスルホニルアミド、

15 (108) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-アザプロスト-13-エン酸 N-ベンジルスルホニルアミド、

20 (109) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル) - 1, 5-(2, 5-インターチエニレン) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-ヘプタノール-8-アザプロスト-13-エン酸 N-ベンジルスルホニルアミド、

(110) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル) - 5-(5-ベンジルスルフォニルカルバモイルチアゾール-2-イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

(111) (15 $\alpha$ , 13E) - 9-チオキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-

メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル、

(112) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-チオキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-  
メチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-  
5 アザプロスト-13-エン酸、

(113) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-チオキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-  
メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-8-ア  
ザプロスト-13-エン酸、

(114) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メ  
10 チルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-ア  
ザプロスト-13-エン-1-イル ト-プトキシカルボニルグリシルグリ  
シネート、

(115) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メ  
チルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-ア  
15 ザプロスト-13-エン-1-イル グリシルグリシネート・一塩酸塩、

(116) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メ  
チルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-ア  
ザプロスト-13-エン-1-イル グリシネート・メシル酸塩、

(117) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メ  
20 チルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-ア  
ザプロスト-13-エン-1-イル トリプトファネート・ニトリフルオロ  
酢酸塩、

(118) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-メ  
チルフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-ア  
25 ザプロスト-13-エン-1-イル チロシネート・トリフルオロ酢酸塩、

(119) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-ク

- ロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-ア  
ザプロスト-13-エン酸・イソプロピルオキシカルボニルメチルエステル、  
(120) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-  
クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-  
5 アザプロスト-13-エン酸・ジメチルアミノカルボニルメチルエステル、  
(121) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-  
フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8  
-アザプロスト-13-エン酸・エチルエステル、  
(122) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (4-  
10 フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8  
-アザプロスト-13-エン酸・ブチルエステル、  
(123) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-  
メチルフェニル) - 1, 5- (2, 5-インターチエニレン) - 2, 3, 4,  
17, 18, 19, 20-ヘプタノール-8-アザプロスト-13-エン-1  
15 -アール、  
(124) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-  
クロロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン-1-アール、  
(125) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-  
20 アミノフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-  
アザプロスト-13-エン酸、  
(126) (15  $\alpha$ , 13 E) - 1-ベンゾイルオキシ-9-オキソ-15-ヒ  
ドロキシ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-ア  
ザプロスト-13-エン、  
25 (127) (15  $\alpha$ , 13 E) - 1-ブタノイルオキシ-9-オキソ-15-ヒ  
ドロキシ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラノール-8-ア

ザブロスト-13-エン、

(128) (15  $\alpha$ , 13 E) - 1 - (2-アミノアセチルオキシ) - 9-オキ  
ソ-15-ヒドロキシ-16-フェニル-17, 18, 19, 20-テトラ  
ノル-8-アザブロスト-13-エン・トリフルオロメタンスルホン酸塩、

5 (129) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-  
フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8  
-アザブロスト-13-エン酸・2-ペンタノイルオキシエチルエステル、

(130) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニ  
ル-17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザブロスト-13-エン

10 酸・4-フェニルベンジルエステル、

(131) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニ  
ル-17, 18, 19, 20-テトラノル-8-アザブロスト-13-エン  
酸・2-ジメチルアミノエチルエステル・塩酸塩、

(132) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-  
15 フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8  
-アザブロスト-13-エン酸・2-ヘキサノイルオキシエチルエステル、

(133) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-  
フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8  
-アザブロスト-13-エン酸・2-ヘプタノイルオキシエチルエステル、

20 (134) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-  
フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8  
-アザブロスト-13-エン酸・2-オクタノイルオキシエチルエステル、

(135) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-  
フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20-テトラノル-5-チア-8

25 -アザブロスト-13-エン酸・N-ヘプタノイル-N-メチルカルバモイ  
ルメチルエステル、

(136) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・(4 - ヘキシルピペラジン - 1 - イル) カルボニルメチルエステル、

5 (137) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・N - エチル - N - (2 - ジエチルアミノエチル) カルバモイルメチルエステル、

10 (138) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・2 - (2 - (ジプロピルアミノ) アセチルオキシ) エチルエステル、

15 (139) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・2 - (2 - (ジエチルアミノ) アセチルオキシ) エチルエステル、

(140) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・ノナノイルオキシメチルエステル、

20 (141) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - アミノフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、

25 (142) (15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、



- (143) (15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- 5 (144) (15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 5 - (2, 5 - インターチエニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - ヘプタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- (145) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・エチルエステル、
- 10 (146) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- (147) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (ベンゾフラン - 2 - イル) フェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- 15 (148) (15  $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスタン、
- 20 (149) (15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、
- (150) (15  $\alpha$ , 13 E) - 7 - (6 - カルボキシインドール - 3 - イル) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 1, 2,
- 25

3, 4, 5, 6, 17, 18, 19, 20-デカノル-8-アザプロスト-13-エン、

(151) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2,

5 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン、

(152) (15 $\alpha$ , 13E) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-5-(4-カルボキシオキサゾール-2-イル)-1,

2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザプロスト-13-エン、

(153) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 7-(2, 5-インターチエニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-メチルフェニル)-2, 3, 4,

5, 6, 17, 18, 19, 20-ノナノル-8-アザプロスト-13-エン酸、

15 (154) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6-(1, 4-インターフェニレン)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-[3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル]-2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-ア

ザプロスト-13-エン酸、

(155) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 5-(2, 5-インターチエニレン)-9

20 -オキソ-15-ヒドロキシ-16-[3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル]-2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-ヘプタノル-8-アザプロ

ロスト-13-エン酸、

(156) (15 $\alpha$ , 13E) -3, 3-エタノ-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ

25 ル-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(157) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 5-(1, 4-インターフェニレン)-9

ーオキソー15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-2, 3,  
4, 17, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスト-  
13-エン酸、

(158) (15 $\alpha$ , 13E)-1, 5-(1, 3-インターフェニレン)-9

5 ーオキソー15-ヒドロキシ-16-(4-フルオロフェニル)-2, 3,  
4, 17, 18, 19, 20-ヘプタノール-5-チア-8-アザプロスト-  
13-エン酸、

(159) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-[3-  
(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル]-17, 18, 19,

10 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(160) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-[3-  
(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(161) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-シクロ  
15 プロピル-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロ  
スト-13-エン酸、

(162) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-フェニ  
ル-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17,  
18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン、

20 (163) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-  
メチルフェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2,  
3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロス  
ト-13-エン、

(164) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-[3-

25 (ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(165) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 -  
(ピリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 17, 18, 19, 20 - テ  
トラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、

5 (166) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 -  
(ピリジン - 2 - イル) フェニル] - 17, 18, 19, 20 - テトラノール  
- 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、

(167) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - シクロ  
ペンチル - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4,  
17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13  
10 - エン、

(168) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 -  
(2, 2, 2 - トリフルオロエトキシメチル) フェニル] - 5 - (4 - カル  
ボキシチアゾール - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20  
- オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、

15 (169) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - [3 -  
(ベンゾフラン - 2 - イル) フェニル] - 5 - (4 - カルボキシチアゾール  
- 2 - イル) - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5  
- チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、

(170) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (5 -  
20 メチルフラン - 2 - イル) - 5 - (4 - カルボキシチアゾール - 2 - イル)  
- 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 -  
アザプロスト - 13 - エン、

(171) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 -  
フルオロフェニル) - 5 - (6 - カルボキシピリジン - 2 - イル) - 1, 2,  
25 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロス  
ト - 13 - エン、

(172) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・ジブチルカルバモイルメチルエステル、

5 (173) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・2 - (2, 2 - ジエチルペンタノイルオキシ) エチルエステル、

10 (174) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・2 - (アダマンタン - 1 - イルカルボニルオキシ) エチルエステル、

15 (175) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (4 - フルオロフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸・2 - (1 - エチル - 1 - メチルブタノイルオキシ) エチルエステル、

20 (176) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メチルフェニル) - 5 - {4 - [2 - (1 - エチル - 1 - メチルブタノイルオキシ) エトキシカルボニル] チアゾール - 2 - イル} - 1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン、

(177) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チア - 8 - アザプロスト - 13 - エン酸、

25 (178) (15  $\alpha$ , 13 E) - 1, 6 - (1, 4 - インターフェニレン) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - (2 - メチルフェニル) フェニル) - 2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20 - オクタノール - 8 - アザブ

ロスト-13-エン酸、

(179) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9  
-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (3-メチルフェニル) フェニ  
ル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザブ

5 ロスト-13-エン酸、

(180) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9  
-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (4-メチルフェニル) フェニ  
ル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-アザブ

ロスト-13-エン酸、

10 (181) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9  
-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (4-トリフルオロメチルフェ  
ニル) フェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル  
-8-アザブロスト-13-エン酸、

(182) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9  
15 -オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (3, 5-ジトリフルオロメチ  
ルフェニル) フェニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オク  
タノル-8-アザブロスト-13-エン酸、

(183) (15 $\alpha$ , 13E) -1, 6- (1, 4-インターフェニレン) -9  
-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (4-tert-ブチルフェニル) フ  
20 エニル) -2, 3, 4, 5, 17, 18, 19, 20-オクタノル-8-ア  
ザブロスト-13-エン酸、

(184) (15 $\alpha$ ) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3-フェニル  
フェニル) -5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル) -1, 2, 3,  
4, 17, 18, 19, 20-オクタノル-5-チア-8-アザブロスタン、

25 (185) (15 $\alpha$ ) -9-オキソ-15-ヒドロキシ-16- (3- (4-メ  
チルフェニル) フェニル) -5- (4-カルボキシチアゾール-2-イル)

-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスタン、

(186) (15 $\alpha$ )-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-クロロフェニル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)

5 -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスタン、

(187) (15 $\alpha$ )-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(4-メトキシフェニル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)

10 -1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスタン、

(188) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(ナフタレン-2-イル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

15 (189) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(ベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(190) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

20 (191) (15 $\alpha$ )-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(ナフタレン-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスタン、

25 (192) (15 $\alpha$ )-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(ベンゾオキサゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-

チア-8-アザプロスタン、

(193) (15  $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(ベンゾチアゾール-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チ

5 ア-8-アザプロスタン、

(194) (15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(イソインドリン-2-イル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

10 (195) ((15  $\alpha$ , 13 E) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(インドール-5-イル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チア-8-アザプロスト-13-エン酸、

(196) (15  $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(イソインドリン-2-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア

15 -8-アザプロスタン、または

(197) (15  $\alpha$ ) - 9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-(インドール-5-イル)フェニル)-5-(4-カルボキシチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 4, 17, 18, 19, 20-オクタノール-5-チア-8-アザプロスタンで示される化合物群から選ばれる化合物、その非毒性塩また

20 はそのシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲15記載の化合物。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP02/07385

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61k45/00, 31/559, C07D207/24, 207/27, 263/24,  
C07C405/00, A61P19/08, 19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61k45/00, 31/559, C07D207/24, 207/27, 263/24,  
C07C405/00, A61P19/08, 19/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/03980 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 January, 2000 (27.01.00), Full text & AU 9946518 A1 & BR 9912813 A & JP 2001-089444 A2 & EP 1097922 A1 & US 6462081 B1 & NO 2001000213 A	1-11, 14, 18
Y	WO 99/12551 A1 (The Procter & Gamble Co.), 18 March, 1999 (18.03.99), Full text; particularly, page 7 & EP 1045694 A1 & US 6156799 A & JP 2001-515864 A	3-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10 October, 2002 (10.10.02)	Date of mailing of the international search report 29 October, 2002 (29.10.02)
--	---

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP02/07385

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/046140 A1 (Pfizer Products Inc.), 28 July, 2001 (28.07.01), Full text	1-2, 6-7, 12-13, 15-17, 19
Y	& EP 1110949 A1 & US 2001047105 A1 & JP 2001-181210 A2 & US 2002/040149 A	3-5
P,X	EP 1121939 A2 (Pfizer Products Inc.), 08 August, 2001 (08.08.01), Full text & US 2001/056060 A1 & JP 2001-220357 A2	1-7, 12-13, 15-17, 19
P,X	EP 11320867 A2 (Pfizer Products Inc.), 12 September, 2001 (12.09.01), Full text & JP 2001-233792 A & US 2001/041729 A1	12, 15-17, 19

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl <sup>7</sup> A61K 45/00, 31/559, C07D 207/24, 207/27, 263/24, C07C 405/00, A61P 19/08, 19/10		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl <sup>7</sup> A61K 45/00, 31/559, C07D 207/24, 207/27, 263/24, C07C 405/00, A61P 19/08, 19/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN), MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/03980 A1 (小野薬品工業株式会社) 2000. 01. 27, 全文 &AU 9946518 A1 &BR 9912813 A &JP 2001-089444 A2 &EP 1097922 A1 &US 6462081 B1 &NO 2001000213 A	1-11, 14, 18
Y	WO 99/12551 A1 (ザ プロクター アンド ギャン ブル カンパニー) 1999. 03. 18, 全文、特に第7頁 &EP 1045694 A1 &US 6156799 A	3-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	10. 10. 02	国際調査報告の発送日
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 八原 由美子
		4C 9261
		電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& J P 2 0 0 1 - 5 1 5 8 6 4 A	
X	WO 0 1 / 0 4 6 1 4 0 A 1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2 0 0 1 . 0 7 . 2 8 , 全文	1-2, 6-7, 12-13, 15-17, 19
	& E P 1 1 1 0 9 4 9 A 1 & U S 2 0 0 1 0 4 7 1 0 5 A 1 & J P 2 0 0 1 - 1 8 1 2 1 0 A 2	
Y	& U S 2 0 0 2 / 0 4 0 1 4 9 A	3-5
P, X	E P 1 1 2 1 9 3 9 A 2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2 0 0 1 . 0 8 . 0 8 , 全文	1-7, 12-13, 15-17, 19
	& U S 2 0 0 1 / 0 5 6 0 6 0 A 1 & J P 2 0 0 1 - 2 2 0 3 5 7 A 2	
P, X	E P 1 1 3 2 0 8 6 7 A 2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2 0 0 1 . 0 9 . 1 2 , 全文	12, 15-17, 19
	& J P 2 0 0 1 - 2 3 3 7 9 2 A & U S 2 0 0 1 / 0 4 1 7 2 9 A 1	